

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS

**DISEÑO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS DE INDOMETACINA SITIO
DIRIGIDAS A COLON MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE INULINA COMO
POLÍMERO FORMADOR DE MATRIZ**

POR

FELIPE NATARÉN RODRÍGUEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN FARMACIA**

A G O S T O, 2 0 1 7

**“DISEÑO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS DE INDOMETACINA SITIO
DIRIGIDAS A COLON MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE INULINA COMO
POLÍMERO FORMADOR DE MATRIZ”**

Aprobación de la tesis:

Dra. Patricia González Barranco

Presidente

Dra. Yolanda A. Gracia Vásquez

Secretario

Dra. María del Rosario González González

Vocal

Dra. Ma. Araceli Hernández Ramírez

Sub-Directora de Posgrado

RESUMEN

Felipe Natarén Rodríguez

Fecha de Graduación: Agosto, 2017

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

Título del estudio: DISEÑO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS DE INDOMETACINA SITIO DIRIGIDAS A COLON MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE INULINA COMO POLÍMERO FORMADOR DE MATRIZ

Número de páginas: 120

Candidato para el grado de Maestría en
Ciencias con Orientación en Farmacia

Área de Estudio: Desarrollo de Tecnología Farmacéutica

Propósito y método del estudio: Diseñar comprimidos de indometacina en un sistema colon dirigido utilizando inulina como polímero formador de matriz, la mezcla con otros polímeros hidrofílicos y demás excipientes, variando las proporciones de cada componente dentro de la formulación y mediante el empleo de dos diferentes métodos de manufactura para la elaboración de los comprimidos. Se evaluaron las tabletas obtenidas de cada formulación a través de pruebas farmacotécnicas y farmacopeicas. Se validaron los métodos analíticos para la cuantificación de indometacina dentro de cada formulación con base en la NOM-177-SSA1-2013. Se realizaron perfiles de disolución *in vitro* utilizando las siguientes condiciones: medio de HCl 0.1 N y dos medios de buffer de fosfatos a pH 6.8 y 7.4, previamente desgasificados a una temperatura de 37 ± 0.5 °C, con muestreos a intervalos de tiempo y análisis por espectrofotometría UV-Vis. Finalmente se realizó un estudio comparativo entre las formulaciones con y sin recubrimiento entérico.

Contribuciones y conclusiones: La indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo utilizado ampliamente en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis y otras artropatías crónicas, se administra para efecto de liberación inmediata y en ocasiones varias dosis al día en terapias prolongadas para tratar dichos padecimientos, lo que trae consigo desventajas para el paciente, tales como incumplimiento del régimen de dosificación, junto con efectos adversos indeseables a nivel estomacal, como sangrado e irritación. Al ser formulado en un sistema de liberación retardado dirigido a colon y con una pauta de liberación sostenida, se disminuirá su frecuencia de administración, minimizando la cantidad de fármaco acumulado con el uso crónico, lo que contribuye a la reducción de efectos adversos y a una mejor terapia para el paciente. La inulina de manera individual tiene poca capacidad de formación de matriz hidrofílica; sin embargo, al mezclarla con HPMC y/o goma guar, con mayor proporción de estos polímeros, pueden ser utilizados como sistemas matriciales, capaces de cumplir con los objetivos planteados, además de ser polímeros no tóxicos y económicos para su utilización en la elaboración de tabletas con sistemas matriciales colon dirigido.

FIRMA DEL ASESOR DE TESIS: Dra. Patricia González Barranco

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida y la oportunidad de haber empezado y concluido este proyecto.
A mi familia, por su apoyo incondicional.

A la Dra. Patricia González Barranco, a la Dra. Sandra L. Gracia Vásquez y al Dr. Jorge A. Pacheco Molina por su compromiso y apoyo para con este proyecto, así como por auxiliarme durante las horas de laboratorio, y orientarme con sus valiosas aportaciones durante el desarrollo de esta investigación.

A mí comité tutorial integrado por: la Dra. Yolanda A. Gracia Vásquez, la Dra. Ma. del Rosario González González y el Dr. Omar González Santiago, quienes me brindaron sus valiosas aportaciones y sugerencias dentro de los seminarios de investigación, las cuales contribuyeron a enriquecer este trabajo desde diferentes puntos de vista del área de farmacia. A todos mis maestros de posgrado que a lo largo de esta maestría me compartieron sus conocimientos sobre cada materia impartida, así como su instrucción en el área farmacéutica y de investigación.

A mis compañeros de la escuela de graduados, a los alumnos de servicio social de la farmacia y a los alumnos de licenciatura de la Facultad de Ciencias Químicas, UANL, por su valiosa ayuda durante el trabajo en el laboratorio.

A la Escuela de Graduados en Ciencias y a la Facultad de Ciencias Químicas de la UANL, por haberme aceptado en el programa de Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia, siendo éste un posgrado de calidad a lo largo de toda mi estancia en dicha institución, así como a sus administrativos, por las facilidades y apoyo otorgados durante los tramites y desarrollo de esta tesis.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por los recursos económicos otorgados como beca de manutención durante mi estancia en el estado de Nuevo León.

A la Universidad de Costa Rica y su Facultad de Farmacia por brindarnos el apoyo para la estancia y permitir el uso de sus instalaciones y equipos para llevar a cabo objetivos de esta investigación.

A los laboratorios: Arlex, S.A. de C.V. y Helm de México S.A. de C.V. por brindarnos materia prima de suma importancia para la elaboración de los comprimidos farmacéuticos desarrollados en este proyecto.

*Para todas las personas que alguna vez me apoyaron en mi camino para llegar hasta
aquí.
—F.N.R.*

NOMENCLATURA

ACS	Grado reactivo analítico
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
BMA	Butilmetacrilato
CAS	Servicio de resumen químico
CAT	Número de catálogo
CD	Cedrosa
CM	Celulosa microcristalina
CNIN	Cinamato de inulina
Cp	Concentración plasmática
CT	Citrato de trietilen
CV	Coeficiente de Variación
DEQ	Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V.
DMAEMA	Dimetilaminoetilmetacrilato
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EC	Etilcelulosa
ej	Ejemplo
EM	Estearato de magnesio
EU	Eudragit® S10
Eudragit® S100	Polímero de ácido metacrílico
F	Formulación
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
GG	Goma guar

GI	Gastrointestinal
h	Hora
HA	Hidróxido de amonio
HCl	Ácido clorhídrico
HEC	Hidroxietilcelulosa
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
HPC	Hidroxipropilcelulosa
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
IND	Indometacina
INU	Inulina
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
Kollicoat® MAE100P	Copolímero de ácido metacrílico, acrilato de etilo
Kp	Kilopondios
L	Litro
LM	Liberación modificada
L/h	Litro por hora
MA	Metilacrilato
MAA	Ácido metacrílico
MGA	Método general de análisis
mg/L	Miligramos por litro
MG	Monoestearato de glicerol
MMA	Metilmetacrilato
mL	Mililitro
min	Minuto

Na-CMC	Carboximetilcelulosa de sodio
nm	Nanómetro
PA	Principio activo
P80	Polisorbato 80
RPM	Revoluciones por minuto
SA	Solución amortiguadora
SDCD	Sistema de dosificación colon dirigido
SLM	Sistema de liberación modificada
SLR	Sistema de liberación retardada
SRef-FEUM	Solución de referencia
TC	Talco
TGI	Tracto gastrointestinal
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
UV-Vis	Ultravioleta-Visible
USP	Farmacopea de Estados Unidos
Vd	Volumen de distribución
w/v	Peso/volumen
µg/mL	Microgramo por mililitro
°C	Grados Celsius

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1.0 INTRODUCCIÓN	1
1.1 Sistemas de liberación modificada	2
1.2 Sistema de liberación de fármacos dirigido al colon4
1.3 Polisacáridos, características y aplicaciones para liberación de fármacos	8
1.3.1 Inulina	10
1.3.2 Hidroxipropilmetilcelulosa	12
1.3.3 Goma guar	12
1.3.4 Eudragit® S100	13
1.4 Características de los fármacos para liberación en el colon	15
1.4.1 Indometacina	15
1.4.1.1 Mecanismo de acción de la indometacina	17
1.4.1.2 Efectos adversos de los AINEs	18
1.5 Métodos para la elaboración de comprimidos	20
1.5.1 Compresión directa vs granulación húmeda	21
1.5.2 Evaluación farmacotécnica de comprimidos	23
1.5.2.1 Tamaño	23
1.5.2.2 Dureza	24
1.5.2.3 Apariencia	24
1.5.2.4 Variación de peso	25
1.5.2.5 Uniformidad de contenido	26
1.5.2.6 Friabilidad	26
1.5.2.7 Defectos más comunes en los comprimidos	27
1.6 Validación del método analítico para la cuantificación de indometacina en los perfiles de disolución	27
1.6.1 Parámetros de validación del sistema	27
1.6.1.1 Linealidad	28
1.6.1.2 Precisión	28
1.6.2 Parámetros de validación del método	28
1.6.2.1 Linealidad	28
1.6.2.2 Exactitud	28
1.6.2.3 Precisión	29
1.6.2.4 Estabilidad	29
1.6.2.5 Selectividad	29

1.6.2.6	Influencia del filtro	29
1.7	Estudio de disolución <i>in vitro</i>	29
1.7.1	Método de disolución con enzimas	32
1.7.2	Factores de la prueba de disolución	34
1.7.2.1	Aparato/vibración	34
1.7.2.2	Medio de disolución	35
1.8	Justificación	36
1.9	Antecedentes	36
1.10	Aportación científica	39
1.11	Hipótesis	39
1.12	Objetivos	40
1.12.1	Objetivo general	40
1.12.2	Objetivos específicos	40
2.0	MATERIALES Y MÉTODOS	41
2.1	Equipos e instrumentos	41
2.2	Materias primas	42
2.3	Reactivos	44
2.4	Metodología	46
2.4.1	Preparación de soluciones	46
2.4.2	Metodología experimental	47
2.4.2.1	Desarrollo galénico	48
2.4.2.1.1	Compresión directa	48
2.4.2.1.2	Granulación húmeda	49
2.4.2.1.3	Recubrimiento entérico	50
2.4.2.2	Evaluación de las tabletas	51
2.4.2.2.1	Análisis farmacotécnico y farmacopeico	51
2.4.2.2.1.1	Aspecto	51
2.4.2.2.1.2	Variación de peso	51
2.4.2.2.1.3	Dureza	52
2.4.2.2.1.4	Friabilidad	52
2.4.2.2.1.5	Ensayo de contenido	52
2.4.3	Perfil de disolución	54
2.4.4	Validación del método analítico	57
2.4.4.1	Parámetros de validación del sistema	57
2.4.4.1.1	Linealidad	57
2.4.4.1.2	Precisión	58
2.4.4.2	Parámetros de validación del método	59
2.4.4.2.1	Linealidad	59

	2.4.4.2.2	Exactitud	59
	2.4.4.2.3	Precisión	59
	2.4.4.2.4	Estabilidad	61
	2.4.4.2.5	Selectividad	61
	2.4.4.2.6	Influencia del filtro	61
2.6		Ubicación de los equipos	62
2.7		Disposición de residuos	62
3.0		RESULTADOS	63
3.1		Análisis de materia prima	63
3.2		Desarrollo de las formulaciones	68
3.3		Pruebas farmacotécnicas	71
3.4		Recubrimiento entérico	75
3.5		Validación del método analítico	76
	3.5.1	Validación del método de la prueba de disolución	76
	3.5.1.1	Validación del sistema	76
	3.5.1.1.1	Linealidad	76
	3.5.1.1.2	Precisión	79
	3.5.1.2	Validación del método	81
	3.5.1.2.1	Linealidad	81
	3.5.1.2.2	Exactitud	84
	3.5.1.2.3	Precisión	84
	3.5.1.2.3.1	Repetibilidad	84
	3.5.1.2.3.2	Reproducibilidad intralaboratorio	86
	3.5.1.2.4	Estabilidad	87
	3.5.1.2.5	Influencia del filtro	89
	3.5.1.2.6	Selectividad	89
	3.5.1.2.7	Resumen de la validación del método	90
3.6		Resultados de la prueba de perfil de disolución	91
4.0		DISCUSIÓN DE RESULTADOS	98
4.1		Análisis de materia prima	98
4.2		Formulación	99
4.3		Pruebas farmacotécnicas	100
4.4		Recubrimiento entérico	102
4.5		Perfiles de disolución	103
5.0		CONCLUSIONES	107
6.0		BIBLIOGRAFÍA O REFERENCIAS	110
7.0		APENDICE A	116

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1 Sistemas de liberación modificada	3
2 Polímeros para la elaboración de sistemas de liberación modificada	9
3 Estructura química y características de los copolímeros metacrílicos . . .	14
4 Criterios para fármacos incluidos en SDCD	15
5 Parámetros farmacocinéticos de la indometacina	16
6 Efectos adversos comunes de los AINEs	20
7 Excipientes para la formulación de comprimidos	22
8 Enzimas estudiadas en SDCD basadas en polisacáridos	32
9 Factores que modifican la velocidad de disolución de un fármaco	34
10 Equipos e instrumentos	41
11 Materia prima	42
12 Reactivos	45
13 Tabla de contenido del recubrimiento entérico	50
14 Condiciones del equipo de recubrimiento	51
15 Formulaciones desarrolladas	68
16 Análisis de fluidez	69
17 Inspección visual	70
18 Uniformidad de peso	72
19 Resultados del análisis de espesor	73
20 Pruebas de dureza y friabilidad	73
21 Uniformidad de dosis y valoración de contenido	74
22 Recubrimiento entérico en dispersión acuosa	75

23	Análisis de linealidad del sistema77
24	Resumen de análisis de linealidad del sistema	79
25	Análisis de precisión del sistema79
26	Resumen del análisis de precisión del sistema	81
27	Análisis de linealidad del método	81
28	Resumen del análisis de linealidad del método	83
29	Análisis de exactitud del método	84
30	Resumen del análisis de exactitud y repetibilidad del método	85
31	Análisis de reproducibilidad	86
32	Análisis de estabilidad	87
33	Resumen del análisis de reproducibilidad y estabilidad	88
34	Análisis de la influencia del filtro89
35	Resumen de los resultados de validación	90

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Perfiles de concentración plasmática	3
2	Intestino grueso	5
3	Horario de síntomas intensos de diferentes patologías	6
4	Estructura química de la inulina	11
5	Estructura química de la indometacina	16
6	Dimensiones que se miden en los comprimidos	24
7	Métodos de disolución para SDCD	31
8	Espectros IR de la IND (a) y la INU (b)64
9	Espectro IR de HPMC	64
10	Espectro IR de la celulosa microcristalina65
11	Espectro IR del estearato de magnesio65
12	Espectro IR del talco	66
13	Espectro IR del almidón66
14	Espectro IR de la goma guar67
15	Espectro IR de la formulación F567
16	Comprimidos de las formulaciones F1 a la F8 de izquierda a derecha . .	71
17	Tabletas con Eudragit® S100, F1 a la F8 de izquierda a derecha76
18	Curva de regresión ajustada para la linealidad del sistema	78
19	Curva de regresión ajustada para la linealidad del método	83
20	Espectros de absorción de la solución problema y de referencia	89

21	Perfil de disolución de las formulaciones F1 a la F6	91
22	Perfil de disolución de las formulaciones F7 y F8	92
23	Perfil de disolución de las formulaciones F1R a la F6R	93
24	Perfil de disolución de las formulaciones F7R y F8R	94
25	Perfiles de disolución de las formulaciones F1 a F4 vs F1R a F4R . . .	95
26	Comparación de los perfiles de disolución de F5-F6 y F5R-F6R . . .	96
27	Comparación de los perfiles de disolución de F7-F8 y F7R-F8R . . .	97
28	Comparación de los perfiles de disolución de F6R-F7R	97
29	Espectro IR de la formulación F1116
30	Espectro IR de la formulación F2116
31	Espectro IR de la formulación F3117
32	Espectro IR de la formulación F4117
33	Espectro IR de la formulación F6118
34	Espectro IR de la formulación F7118
35	Espectro IR de la formulación F8119

CAPÍTULO 1

1.0 INTRODUCCIÓN

La vía oral es considerada la más utilizada debido a la facilidad de administración y a la mayor aceptación por parte del paciente. Sin embargo, debido a las diferencias en la fisiología del tracto digestivo y el sitio de absorción preferente del fármaco, las formas de dosificación deben adaptarse a un órgano específico o incluso a una parte del órgano (Seth, *et al.*, 2015). Para la liberación de un fármaco en un sitio específico del tracto gastrointestinal, se deben tomar en cuenta factores del medio como el pH y las enzimas presentes en el estómago, en el intestino delgado o en el colon. Debido a esto, la realidad es que algunos fármacos son ineficaces y pobremente absorbidos después de una administración oral, obtienen una baja biodisponibilidad y requieren en ocasiones, varias dosis al día (Charman y Charman, 2003; Pinto, 2010).

Es por ello que existen formulaciones con diferentes mecanismos de liberación, el más común es el de liberación convencional; la liberación del fármaco se presenta en la parte superior del tracto gastrointestinal, están limitados a ejercer una acción terapéutica sistémica, lo que conlleva a una distribución del fármaco por todo el organismo provocando, en muchos casos, mayores efectos adversos y toxicidad (Hua, *et al.*, 2015).

1.1 Sistemas de liberación modificada

Los sistemas de liberación modificada (SLM) son aquellos que se caracterizan por modificar la velocidad o el lugar de liberación de un principio activo. Estos han tomado gran relevancia en los últimos años gracias a sus ventajas, dentro de las cuales destacan (Qiu, 2009; Banerjee, *et al.*, 2016):

- Reducción de la frecuencia de administración
- Cumplimiento del régimen terapéutico
- Menores fluctuaciones de concentración plasmática del fármaco
- Comodidad para el paciente
- Posibilidad de mejorar la biodisponibilidad

La liberación modificada de fármacos en el tracto digestivo implica un suministro en el organismo mediante una forma farmacéutica que actúe como un dispositivo con un perfil de liberación determinado por un mecanismo conocido, los cuales pueden ser (Qiu, 2009; Banerjee, *et al.*, 2016):

1. Sistemas que liberan el principio activo (PA) durante un periodo prolongado de tiempo de acuerdo con una cinética predecible, con el fin de prolongar el tiempo en que se obtiene un nivel plasmático dentro de la zona terapéutica.
2. Sistemas diseñados para modificar la velocidad de tránsito de la forma farmacéutica a lo largo del tracto digestivo y/o liberar el principio activo en un área específica para obtener un efecto local o sistémico.

En la figura 1 se pueden observar los diferentes perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales y en la tabla 1 se describen algunos mecanismos de liberación modificada (LM); (Ding, *et al.*, 2005; Paredero, 2008 y Wang, *et al.*, 2016).

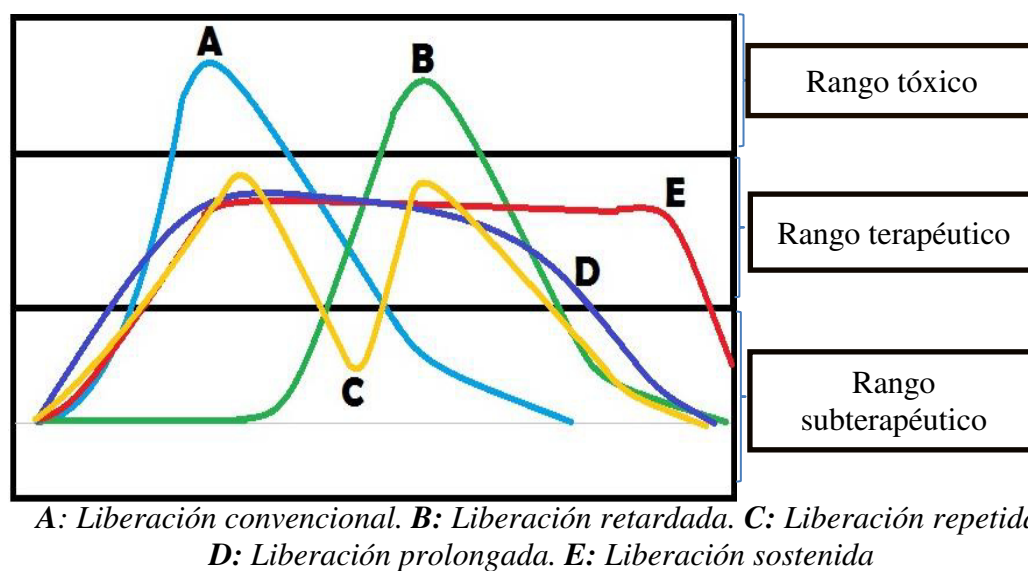


Figura 1. Perfiles de concentración plasmática

Tabla 1

Sistemas de liberación modificada

Tipo de liberación	Descripción
Acelerada	La velocidad de liberación del PA es mucho más rápida que la de una forma de liberación convencional (ej. comprimidos bucales de rápida disolución).

Diferida o retardada (SLR)	Liberan el PA después de transcurrido un tiempo de latencia, por lo que se obtienen niveles plasmáticos del fármaco hasta que la forma farmacéutica se encuentre en la zona de tracto digestivo en donde se desea que se active el sistema. (ej. comprimidos gastrorresistentes y los sistemas de dosificación colon dirigido (SDCD) que permiten la liberación de fármacos en la primera porción del colon).
Sostenida	Provee medicación sobre un extenso periodo de tiempo. Prolonga la concentración plasmática (Cp) del fármaco (ej. comprimidos matriciales hidrofílicos y/o hidrofóbicos).
Repetida o pulsátil	Varias dosis del PA son contenidas dentro de una misma forma de dosificación, la cual liberará cada dosis a un intervalo periódico de tiempo (ej. sistemas multiparticulados).
Controlada	El sistema es capaz de mantener una cinética de liberación de orden cero y no suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo (ej. sistema oral de liberación osmótica). También se hace referencia a la liberación del PA en forma planeada y predecible en un tejido blanco.

1.2 Sistema de liberación de fármacos dirigido al colon

Los sistemas de liberación selectiva a nivel colónico son sistemas de liberación diferida que constituyen una interesante alternativa para la administración de determinados principios activos, ya que esta parte del tracto gastrointestinal supone en ocasiones un medio menos hostil que el estómago o el intestino delgado. Por otra parte, el factor que confiere al colon un valor especial en la administración de moléculas activas es el elevado tiempo de permanencia de la forma de dosificación en esta zona del intestino, hecho que resulta especialmente útil a la hora de prolongar la absorción sistémica de principios

activos y/o conseguir un efecto localizado. Los tramos más favorables para que se produzca la absorción de principios activos en el intestino grueso son el ciego y el colon ascendente (figura 2), en donde los contenidos son todavía fluidos, permitiendo un mejor acceso de la molécula activa a la pared intestinal (Qureshiet, *et al.*, 2013 y Ruiz, 2015).

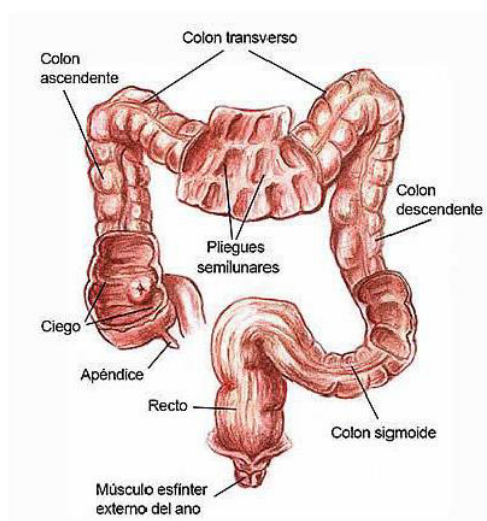


Figura 2. Intestino grueso

Hoy en día las formulaciones colon dirigidas son objeto de estudio por sus aplicaciones diversas, entre las cuales destacan:

- Tratamiento de patologías a nivel local, como las enfermedades inflamatorias intestinales.
- Reducción de la dosis que se administra, con lo que disminuye la posibilidad de aparición de efectos secundarios.
- Posible administración de moléculas peptídicas dirigidas a colon evitando así la degradación que sufren a nivel gástrico e intestinal por la presencia de enzimas proteolíticas.

- Mejoramiento en el tratamiento de enfermedades sujetas a ritmos circadianos (figura 3), como el asma o la artritis, que presentan un recrudecimiento a determinadas horas del día, primeras horas de la mañana en la artritis, por lo que la liberación colónica permitiría obtener el retraso necesario para adaptar el comienzo del efecto a aquellos momentos donde los síntomas se agravan (Ruiz, 2015).

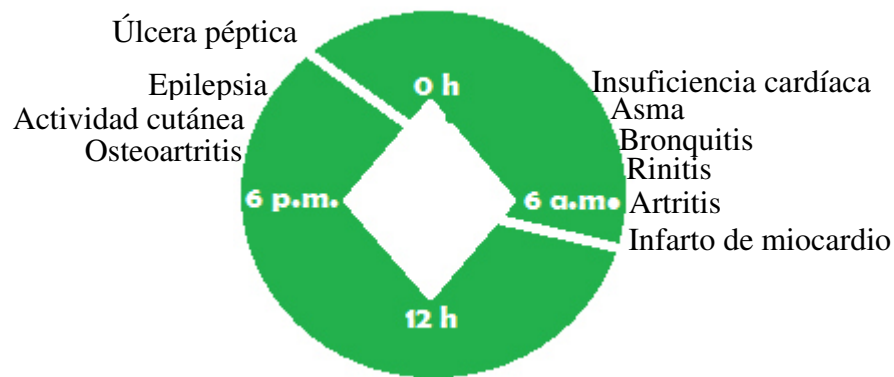


Figura 3. Horario de síntomas intensos de diferentes patologías.

En este sistema es importante obtener una liberación del PA en la última porción del intestino delgado, para que se disuelva en la primera porción del intestino grueso y en el colon ascendente, esta región es una ventana de absorción para gran número de moléculas. Para asegurar una buena absorción se requiere que el principio activo se libere en un tiempo y lugar preciso. Además, se debe minimizar la pérdida de PA como consecuencia de la actividad enzimática propia del íleon o del secuestro del fármaco por las heces ya compactadas en el colon distal. Por ello es muy importante tomar en cuenta los siguientes puntos para asegurar el éxito de una formulación oral con sistema colon dirigido (Ruiz, 2015).

- Proteger el principio activo a lo largo de tránsito gastrointestinal hasta su llegada al colon.
- Uniformizar el tiempo de permanencia a nivel colónico.
- Asegurar el reconocimiento del sistema por parte de la mucosa colónica.
- Asegurar una zona de liberación específica, que puede estar determinada por las propias características fisiológicas de la zona.

Actualmente, se han utilizado varias estrategias para desarrollar este tipo de sistemas, algunas de ellas son:

- a) Sistema pH dependiente: la formulación es cubierta por una capa entérica de polímeros cuya integridad depende del pH y la liberación del fármaco se realiza cuando el pH está en un rango de 5 a 8.
- b) Control por presión: este enfoque se basa en una cápsula hidrofóbica que contiene un tapón hidrofílico, está cubierta por una capa entérica que la protege del tracto gastrointestinal (TGI), al entrar en contacto con el medio del colon, esta se disuelve y el tapón hidrofílico se hincha, lo que permite que sea expulsado de la cápsula por las presiones peristálticas, ocasionando la salida del fármaco.
- c) Control osmótico: la unidad llega intacta al intestino por la cubierta entérica que la protege del TGI, al llegar al intestino, la capa entérica se disuelve y la matriz del núcleo se hincha, lo que hace que se genere una presión osmótica que permite la salida del fármaco por los orificios que contiene el sistema.
- d) Profármacos: Se forma un enlace covalente entre fármaco-excipientes, en el colon se libera el fármaco por la actividad de algunas enzimas (azoreductasas, nitroreductasas, entre otras) producidas por bacterias que residen en el colon.

- e) Control enzimático por microflora: el fármaco está protegido por diversos polímeros (entre ellos polisacáridos) y es liberado mediante el efecto degradativo de las enzimas producidas por las bacterias del colon (Qureshi, *et al.*, 2013).

Cada sistema tiene ventajas y desventajas, estas dependen de los cambios en la dieta, las condiciones del medio y el estado de la enfermedad (Sinha y Kumria, 2001; Kumar y Tiwari, 2012).

1.3 Polisacáridos, características y aplicaciones para liberación de fármacos

Los polímeros farmacéuticos juegan un papel importante en la mayoría de los SLM, dentro de sus funciones principales en una formulación se encuentran:

- Control de la velocidad y extensión de la liberación del PA
- Mejora de la solubilidad del PA
- Reducción de la degradación del PA (ej. en el ambiente estomacal)
- Disminución de la toxicidad del PA
- Control de la absorción del PA

En general, los polímeros contribuyen significativamente a la eficacia terapéutica, tienen amplias aplicaciones en la administración de fármacos y constituyen una porción importante de los materiales que se utilizan para la elaboración de SLM (Tabla 2) (Malmsten, 2002; Qiu y Bae, 2006).

El uso de polisacáridos de origen natural está atrayendo mucho la atención en los SLM ya que estos se encuentran en abundancia, tienen amplia distribución, son baratos y están disponibles en una variedad de estructuras con propiedades específicas (Hua, *et al.*, 2015).

Tabla 2

Polímeros para la elaboración de sistemas de liberación modificada

Polímeros hidrofílicos	Polímeros hidrofóbicos o inertes	Ácidos grasos/alcoholes/ceras
Celulósicos: <ul style="list-style-type: none"> Metilcelulosa (MC) Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) Hidroxipropilcelulosa (HPC) Hidroxietilcelulosa (HEC) Carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC) No celulósicos: Gomas/polisacáridos: <ul style="list-style-type: none"> Alginato de sodio Goma de xantano (GX) Carragenanos Quitosano Goma guar (GG) Pectina (PEC) 	<ul style="list-style-type: none"> Etilcelulosa (EC) Succinato acetato de hipromelosa Propionato acetato de celulosa Copolímeros de ácido metacrílico Polivinilacetato 	<ul style="list-style-type: none"> Cera de abeja Cera de carnauba Candelilla Parafina Alcohol cetílico Alcohol estearílico Gliceril behenato Monooleato de glicerilo Monoestearato de glicerilo Palmitoestearato de glicerilo Aceite vegetal hidrogenado: <ul style="list-style-type: none"> Palma Algodón Ricino Soya

Existen polisacáridos con una amplia diversidad de grupos funcionales, pesos moleculares y composición química. Pueden ser fácilmente modificados química y bioquímicamente, son altamente estables, seguros, hidrófilos, en ocasiones presentan formación de gel. Algunos tienen una gran estabilidad a temperaturas altas, presentan biodegradabilidad y baja toxicidad. Tienen diversos usos como excipientes formadores de matriz o material de encapsulación; las matrices de polisacáridos se hidratan e hinchan a medida que viajan a través del TGI, creando una barrera contra la difusión del fármaco. Estos incluyen polisacáridos naturales obtenidos de plantas (goma guar, inulina), animales (quitosano, sulfato de condroitina), algas (alginatos) o de microorganismos (dextrano) (Hartzell y Rose, 2001; Jain, *et al.*, 2007; Hua, *et al.*, 2015).

Se han utilizado diversos polisacáridos para formular formas farmacéuticas sitio dirigidas al colon. Algunos pueden ser metabolizados por la microflora colónica a sacáridos simples, permitiendo la degradación de la barrera de polisacáridos, lo que ocasiona la liberación del fármaco en el sitio específico (Sinha y Kumria, 2001; Kumar y Tiwari, 2012; Hua, *et al.*, 2015).

1.3.1 Inulina

Es un polisacárido de origen natural, se obtiene de diversas plantas como cebolla, ajo, chicoria, alcachofa y agave, entre otras. Químicamente está constituido por moléculas de D-fructosa con enlaces β 2-1, tiene una unidad de glucosa en el extremo reductor (figura 4). Este polisacárido no es hidrolizado por las secreciones del tracto digestivo de los humanos, pero sí por las bacterias presentes en el colon, especialmente las bifidobacterias,

que constituyen la flora normal del hombre en un 25%, lo cual le da potencial para ser usada como parte de un SDCCD (Conceicao, *et al.*, 2014).

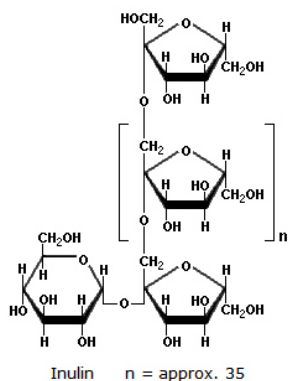


Figura 4. Estructura química de la inulina

Se ha reportado además que la inulina presenta un efecto prebiótico, es decir, que produce un efecto benéfico a la salud del organismo al favorecer el crecimiento y/o actividad de bacterias benéficas en el colon (Chirido, *et al.*, 2011); los metabolitos generados por su degradación en colon generan un ambiente ácido que previene la colonización por agentes patógenos; además el butirato y el propionato, productos de la fermentación de la inulina por las bifidobacterias, son estimuladores de apoptosis de células cancerígenas lo cual se demostró en un estudio *in vitro* (Van de W, *et al.*, 2004; Pool-Zobel y Sael, 2007); por lo tanto, puede ayudar a potenciar los efectos de los medicamentos para el tratamiento de algunas enfermedades como el cáncer. Un segundo efecto de la administración de inulina es la disminución significativa de los niveles de amonio en el colon ascendente, esto es considerado benéfico ya que el amonio puede alterar la morfología y el metabolismo intermediario de las células del intestino e incrementar la síntesis de DNA que promueve el desarrollo de tumoraciones (Van de W,

et al., 2004 y Hartzell, *et al.*, 2013). Estas propiedades de la inulina la convierten en un candidato para formar parte de un SDCCD.

1.3.2 Hidroxipropilmetilcelulosa

La HPMC es un éter de celulosa con grupos metilo e hidroxipropilo, se presenta como polvo o gránulos blancos, blanco amarillento o blanco grisáceos, con carácter higroscópico. Existen grados o tipos de HPMC, esto depende de la relación y distribución de los grupos funcionales presentes en la molécula, de tal manera que dependiendo de esto presentan propiedades y comportamientos distintos. La HPMC es ampliamente utilizada en el área farmacéutica por su capacidad de formar matrices gelificadas y prolongar, en gran medida, la liberación de un principio activo; se emplea como aglutinante de gránulos y como agente de recubrimiento; así mismo, se usa como agente estabilizador (viscosante) de suspensiones y emulsiones. También se utiliza para evitar la coalescencia y la formación de sedimentos, ya que actúa como protector de coloides (Siepmann y Peppas, 2012).

1.3.3 Goma guar

La goma guar es un polímero natural que se obtiene de las semillas de *Cyamopsis tetragonoloba*. Es un galactomanano no iónico que está comprendido aproximadamente de 80% de galactomanano, 12% de agua y 5% de proteína. Presenta cadenas de manosa lineal unidas por enlaces β -D-(1-4) y ramificaciones de α -D-galactopiranosas. En los

últimos años, la goma guar y sus derivados han sido ampliamente considerados como materiales potenciales para aplicaciones biomédicas, farmacéuticas y ambientales debido a su biodisponibilidad, biocompatibilidad, biodegradabilidad, hidrofiliidad y naturaleza no tóxica. Tiene la propiedad de presentar estabilidad a diferentes rangos de pH, además resiste la hostilidad del medio ácido del estómago y puede ser degradada por las enzimas bacterianas presentes en el colon, por lo que es considerada como un polímero prometedor para desarrollar formulaciones con sistemas colon dirigido administradas por vía oral (Sathya y Prabakaran, 2017).

1.3.4 Eudragit® S100

El Eudragit® es un polímero farmacéutico obtenido por polimerización de ésteres de ácidos metacrílicos o acrílicos donde las propiedades fisicoquímicas son determinadas por los grupos funcionales individuales que presenten en toda la cadena, pueden ser aniónicos como el tipo E que se disuelve en medios ácidos o catiónicos como los tipos S y L que se disuelven medios alcalinos. Las modificaciones de estos grupos funcionales le permiten reaccionar a diferentes valores de pH, por lo que existen diferentes tipos de Eudragit®; en la tabla 3 se muestran algunos ejemplos (Skalsky y Petereit, 2008).

El Eudragit® S100 es un polímero constituido por una combinación de metilmetacrilatos con ácido metacrílico (70:30), esto le proporciona la característica de ser soluble en medio alcalino por formación de sales de sus grupos carboxilos que forman interacciones ion-dipolo con el agua. Es utilizado en las formulaciones pH dependiente con sistemas de liberación retardada reaccionando a pH superior a 7.0 por lo que ha sido

empleado en el recubrimiento entérico de tabletas, para proteger fármacos que son susceptibles a la degradación en el medio ácido del estómago o aquellos que se requieran para tratamientos locales a nivel colónico, esta propiedad lo convierte en un candidato para las formulaciones con sistema colon-dirigido (Skalsky y Petereit, 2008).

Tabla 3

Estructura química y características de los copolímeros metacrílicos

Monómeros	<div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div></div>	<div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div></div>	<div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div></div>	<div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div></div>	<div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div><div>CH₃</div></div>
	*MA	*MMA	*BMA	*DMAEMA	*MAA
Nombre científico (IUPAC)	Estructura	Solubilidad	Tipo de Eudragit®	Forma comercial	
Poly(butil metil metacrilato-co-(2-dimetilaminoetil)metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2:1, 150,000	MMA-BMA-DMAEMA (25:25:50)	≈pH 5.0	E 100 E PO E 12.5	Gránulos Polvo Solución orgánica	
Poli(ácido metacrílico-co-etil acrilato) 1:1, 250,000	EA-MAA(50:50)	>pH 5.5	L 30 D-55 L 100-55	Dispersión acuosa Polvo	
Poli(ácido metacrílico-co-metil metacrilato) 1:1, 135,000	MMA-MAA (50:50)	>pH 6.0	L 100 L 12.5	Polvo Solución orgánica	
Poli(ácido metacrílico-co-metil metacrilato) 1:2, 135,000	MMA-MAA (70:30)	>pH 7.0	S 100 S 12.5	Polvo Solución orgánica	
Poli/metilacrilato-co-metil metacrilato-co-ácido metacrílico)	MMA-MA-MAA (25:65:10)	>pH 7.0	FS 30 D	Dispersión acuosa	
*(MA): Metilacrilato, (MMA): Metilmetacrilato, (BMA): Butilmetacrilato, (DMAEMA): Dimetilaminoetilmetacrilato, (MAA): Ácido metacrílico, (EA): Etil acrilato.					

1.4 Características de los fármacos para liberación en el colon

Los fármacos que pueden ser utilizados en estos tipos de sistemas, deben ser compatibles con los excipientes, estables a pH del colon y no deben ser degradados por las enzimas bacterianas presentes. Algunos de los criterios para elegir un fármaco para incorporarlo a un sistema sitio dirigido a colon se presentan en la tabla 4 (Qureshi, *et al.*, 2013).

Tabla 4

Criterios para fármacos incluidos en SDCCD

Efecto local en colon	<ul style="list-style-type: none">• Cáncer de colon• Síndrome de Crohn• Colitis ulcerativa• Síndrome de intestino irritable• Diverticulitis• Enfermedad de Hirschsprung
Efecto sistémico	<ul style="list-style-type: none">• Pobre absorción en la parte superior del TGI• Degradación en el estómago y/o en el intestino delgado• Tratamiento de enfermedades sujetas a ritmos circadianos

1.4.1 Indometacina

La indometacina (figura 5), es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), comúnmente utilizado para el tratamiento de inflamaciones como la osteoartritis reumatoide, entre otras acciones farmacológicas. Presenta una biodisponibilidad oral del 98% (tabla 5), actúa inhibiendo la actividad de la enzima ciclooxigenasa, por lo que disminuye la formación de prostaglandinas y tromboxanos. Actúa a nivel central en el hipotálamo regulando la

fiebre. Investigaciones indican que presenta propiedades anticancerígenas en modelos *in vitro* e *in vivo* de cáncer colorrectal. Se ha reportado que causa inhibición en el crecimiento, así como inducción de apoptosis en modelos celulares HT-29 de cáncer de colon. La administración oral de indometacina causa efectos secundarios sistémicos y locales, específicamente en la parte superior de tracto gastrointestinal dependientes de la dosis en un 35% a 50% de los pacientes. Por lo que realizar una formulación de indometacina que no se libere en el TGI superior y que sea dirigida específicamente al colon, lograría una liberación controlada del fármaco, una concentración efectiva en el colon para tratamiento local, una velocidad de liberación retardada para el tratamiento de la artritis reumatoide y reducción de los posibles efectos adversos (Laila, *et al.*, 2009; Katzung, *et al.*, 2012).

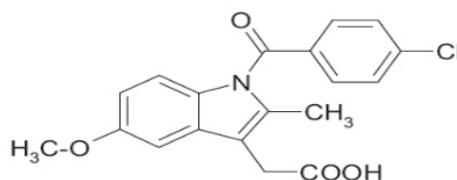


Figura 5. Estructura de la indometacina

Tabla 5

Parámetros farmacocinéticos de la indometacina

Parámetro	Valores
Biodisponibilidad vía oral (%)	98
Unión a proteínas plasmática (%)	90
Vd (L)	18
Semivida (h)	4.5
Concentración terapéutica (mg/L)	1
Concentración tóxica (mg/L)	>5
Excreción urinaria (%)	60
Eliminación (L/h)	8.4

1.4.1.1 Mecanismo de acción de la indometacina

Las prostaglandinas son moléculas mediadoras de la inflamación, derivadas de los intermediarios obtenidos a partir del ácido araquidónico, en este proceso participan las enzimas denominadas ciclooxigenasas, las prostaglandinas tienen efecto sobre la protección gastrointestinal, homeostasis vascular, hemodinámica renal, función plaquetaria, entre otros. (Smith, *et al.*, 2000; Fitzpatrick, 2004).

Se conocen tres formas de ciclooxigenasas: COX-1, COX-2 y COX-3. La COX-1 es una isoforma constitutiva predominante que aparece en casi todas las células y tejidos normales, es dominante en las células del epitelio gástrico y constituye la principal fuente para la formación de prostaglandinas citoprotectoras y controla la segregación plaquetaria. La COX-2 es inducida por las citocinas y mediadores de la inflamación y tiene un papel importante en la mediación del dolor. La COX-3 es una isoforma derivada de la COX-1, se encuentra principalmente en el cerebro y produce prostaglandinas relacionada con el control de la fiebre y el dolor central (Burke, *et al.*, 2007; Smyth y FitzGerald, 2009).

Las ciclooxigenasas están constituidas estructuralmente por tres dominios, el primer dominio forma un pequeño módulo similar al factor de crecimiento epidérmico, el segundo dominio es el de unión a membrana y el tercer dominio es el sitio catalítico, este es un canal hidrofóbico que se extiende desde el dominio de unión a membrana hasta el corazón del dominio catalítico, es aquí donde el ácido araquidónico es convertido en prostaglandina, el canal hidrofóbico es el sitio de unión de todos los inhibidores de la ciclooxigenasas (Smith, *et al.*, 2000 y Fitzpatrick, 2004).

El mecanismo de acción de la indometacina es mediante la unión al sitio catalítico en el canal hidrofóbico en su grupo carboxilo, provocando un efecto antagonista al grupo

carboxilo del ácido araquidónico, interacciona con los residuos de aminoácidos en el canal hidrofóbico y presenta características de ser un inhibidor no selectivo de la COX, es decir, inhibe de manera reversible a las enzimas COX-1, COX-2 y COX-3. Sus efectos farmacológicos son debidos a la inhibición de COX-2 y COX-3 (disminución de la biosíntesis de prostaglandinas proinflamatorias y el control de la fiebre), mientras que la inhibición de la COX-1 causa algunos de los efectos secundarios más comunes, tales como las gastropatías, razón que complica la administración (Smith, *et al.*, 2000; Fitzpatrick, 2004; Limongelli, *et al.*, 2010).

1.4.1.2 Efectos adversos de los AINEs

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como la indometacina, presentan diversos efectos adversos (tabla 6), los más frecuentes son los que se producen en el tracto gastrointestinal, con síntomas como dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y ardor de estómago, esto puede estar presente hasta en el 40% de los pacientes. Estos síntomas no se detectan en alrededor del 50-60% de los casos aparentando tener una mucosa normal. Alrededor del 10% de los usuarios de AINEs a largo plazo suspenden el tratamiento debido a estos efectos gastrointestinales adversos (Sostres, *et al.*, 2010).

También se presentan lesiones que incluyen una combinación de hemorragias subepiteliales, erosiones y ulceraciones. Este daño ocurre en el 30-50% de los pacientes que toman AINEs, pero la mayoría de las lesiones son asintomáticas e insignificantes, esto desaparece y se reduce con el uso continuo, debido al proceso de adaptación de la mucosa. La parte superior del tracto gastrointestinal es la más afectada frecuentemente (Sostres, *et al.*, 2010).

El riesgo relativo promedio de padecer graves complicaciones gastrointestinales es de 3 a 5 veces mayor entre los usuarios que consumen AINEs en comparación con los usuarios que consumen otro tipo de fármacos. Algunos estudios han sugerido que los primeros dos meses de tratamiento es el período de mayor riesgo de complicaciones con un riesgo relativo de 4.5%. También se ha observado nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y toxicidad cardiovascular (hipertensión, insuficiencia cardíaca) (tabla 6) (Nakajima, *et al.*, 2010; Sostres, *et al.*, 2010; Curtis, *et al.*, 2011).

El peor resultado de complicaciones GI es la muerte, pero los datos de mortalidad asociados con el tratamiento con AINEs son escasos. En España, en el año 2001 se registraron 50,114 eventos de sangrados GI con 18,191 complicaciones gastrointestinales y 1,022 muertes atribuidas al uso de la aspirina u otros AINEs. La tasa de mortalidad en este estudio se estimó en 15.3 muertes por cada 100,000 personas que consumen aspirina (Sostres, *et al.*, 2010).

La tasa de hospitalización por complicaciones GI vinculadas con AINEs aumentó de 0.6% en 1981 a un máximo de 1.5% en 1992, y luego disminuyeron notablemente a 0.5% en 2000. Esta disminución se atribuyó a varios factores: el uso de dosis más bajas, un menor uso de los más tóxicos, un mayor uso de los AINEs 'seguros', un mayor uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y disminución de la prevalencia de *H. pylori* (Sostres, *et al.*, 2010).

Tabla 6.

Efectos adversos comunes de los AINEs

Aparato o Sistema	Manifestaciones
*Gastrointestinal	Dolor abdominal, náusea, diarrea, anorexia, erosiones o úlceras gástricas, hemorragia en las vías gastrointestinales, perforación.
Riñones	Retención de sodio y agua, edema, deterioro de la función renal en sujetos con nefropatía, cardiopatía o cirrosis; disminución de la eficacia de los diuréticos; disminución de la excreción de ácido úrico (en particular con el ácido acetilsalicílico); hiperpotasemia.
Sistema nervioso central	Cefalalgia, vértigo, mareos, confusión, depresión, hiperventilación (salicilatos).
*Hematológico	Inhibición de la activación de plaquetas, mayor riesgo de hemorragias, propensión a la aparición de hematomas.
Útero	Prolongación de la gestación o inhibición del parto.
Hipersensibilidad	Rinitis vasomotora, edema angioneurótico, asma, urticaria, hiperemia, hipotensión, choque.
Vasos sanguíneos	Cierre del conducto arterioso

Nota: *Los efectos disminuyen con fármacos selectivos de COX-2

1.5 Métodos para la elaboración de comprimidos

La mayoría de las formulaciones matriciales disponibles comercialmente están en forma de comprimidos y su manufactura es similar a las formulaciones convencionales; compresión directa y/o granulación húmeda (Tiwari y Rajabi-Siahboom, 2008). Cualquier formulación de calidad satisfactoria debe tener atributos esenciales, tales como (Armstrong, 2007):

- Fluidez en los espacios de la tableteadora para evitar variación inaceptable en el peso del comprimido y en el contenido del PA.
- Fácil remoción o expulsión sin daños del comprimido luego del proceso de compresión.
- Adhesión entre las partículas durante la compactación y permanencia después de la expulsión del comprimido.

1.5.1 Compresión directa vs granulación húmeda

El proceso de compresión directa se lleva a cabo sin modificar la naturaleza física del material y en dos pasos: mezclado y compresión. Entre sus ventajas están la economía en su producción, menos pasos de manufactura, tiempos de procesos reducidos, además de no necesitar humedad o calor como en el caso de los métodos de granulación, siendo un proceso útil cuando el PA es sensible o inestable al exponerse a estos dos factores. La tecnología utilizada en la compresión directa depende en gran medida de la elección de los excipientes (tabla 7) como paso crítico para el éxito o fracaso de la formulación. Dichos excipientes deberán otorgar fluidez y compresibilidad durante el proceso (Rudnic y Shwartz, 2005; Niazi, 2009).

Tabla 7.

Excipientes para la formulación de comprimidos

Tipo de Excipiente	Función	Ejemplo	% del peso total de la formulación
Lubricantes	Reducen la fricción entre las partículas durante la compactación	-Estearato de magnesio	0.25-1.0

	y facilitan la salida del comprimido.	-Talco -Lauril sulfato de sodio	0.1-10.0 1.0-2.0
Diluyentes	Ayudan a completar el volumen total del comprimido cuando hay pocas cantidades de PA.	-Lactosa -Sacarosa -Sulfato de calcio	2.0-90.0
Aglutinantes	Se emplean en la granulación para mantener o adherir al conjunto de partículas que presentan baja cohesión para que no se reseque o resquebraje el comprimido final y para reducir la fuerza de compresión.	-Almidón de maíz -Gelatina -Goma tragacanto -Celulosa	3.0-30.0
Deslizantes	Mejoran la fluidez de la mezcla de polvos.	-Talco -Dióxido de silicio -Estearato de magnesio	1-10 0.1-1.0 0.25-1.0
Antiadherentes	Reducen la adhesión entre los polvos y las caras de los punzones.	-Dióxido de silicio -Talco -Almidón	0.1-1.0 0.1-1 1-10
Surfactantes	Mejoran la humectabilidad y solubilidad del PA.	-Lauril sulfato de sodio -Tween 80	0.5-1

Por otro lado, la granulación es el proceso en el que las partículas primarias de polvo se adhieren para formar agregados más grandes llamados gránulos, la granulación húmeda consiste en la mezcla de las partículas primarias de polvos con un fluido granulador. Dicho líquido contiene un disolvente que debe ser no tóxico y volátil para que puede ser eliminado por secado (agua y/o etanol e isopropanol, solos o en combinación). La masa húmeda formada es forzada a pasar a través de un tamiz para producir los gránulos húmedos que luego serán secados, posteriormente se rompen los aglomerados y se elimina el material fino. Este proceso evita la segregación de los constituyentes de la mezcla de

polvos, mejora las propiedades de flujo de la mezcla y mejora las características de compactación de los polvos (Rudnic y Shwartz, 2005; Niazi, 2009).

1.5.2 Evaluación farmacotécnica de comprimidos

La preparación de las tabletas exige condiciones favorables en términos de tres medidas de rendimiento: compresibilidad, compactabilidad y manufacturabilidad, que se evalúan globalmente para proporcionar las propiedades de comprimidos (Osamura, *et al.*, 2016).

Los comprimidos farmacéuticos deben ser evaluados en cuanto a sus propiedades físicas, químicas y biológicas (biodisponibilidad y eficacia). Estas propiedades en conjunto describen la calidad total de cualquier formulación según su método de manufactura. Por su parte, las pruebas farmacotécnicas, consisten en un conjunto de ensayos físicos de rutina que se llevan a cabo durante la etapa final de producción de los comprimidos y en el producto terminado, con el fin de decidir si se aprueba, rechaza o se reprocesa el lote, dichas pruebas se describen a continuación (Rudnic y Shwartz, 2005).

1.5.2.1 Tamaño

Las dimensiones físicas del material junto con la densidad de los materiales en la formulación de las tabletas determinarán su peso. Las dimensiones se acostumbran medir con un vernier o un tornillo micrométrico que da lecturas en décimas de milímetro (Figura 6). Las medidas deben tener máximo una variación del 5% del valor estandarizado. Variaciones pequeñas de la altura, el grosor o la longitud no deben notarse a simple vista.

Variaciones altas pueden producir dificultades al empacar las unidades tanto en el blisteado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples. Si se mantiene la presión de la tableteadora constante, el grosor cambiará según las variaciones durante el llenado de matrices reflejándose en el peso del comprimido (Rudnic y Shwartz, 2005; USP 33 NF 28, 2011; FEUM, 2014).

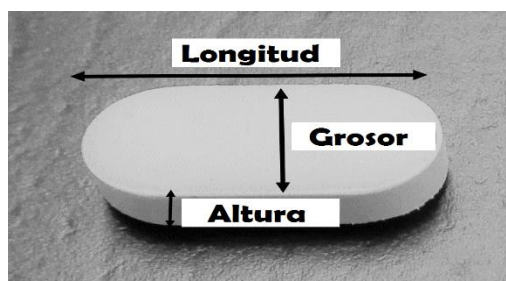


Figura 6. Dimensiones que se miden en los comprimidos

1.5.2.2 Dureza

La medida de dureza es la fuerza de tensión requerida que se aplica diametralmente al comprimido hasta fracturarlo. Una tableta requiere una cierta dureza para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso (>4.0 kp). Por esta razón, se debe regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso. Algunos factores que pueden afectar la dureza son: alteraciones en la velocidad de la máquina, suciedad o desgaste y cambios en la distribución del tamaño de partícula (Rudnic y Shwartz, 2005; USP 33 NF 28, 2011; FEUM, 2014).

1.5.2.3 Apariencia

El color se utiliza como una forma de identificación y facilita la aceptación por parte del paciente. Por tanto, el color debe ser uniforme (no debe haber motas, grietas, micro

cráteres, partículas reflectoras ni polvo suelto sobre la superficie de la tableta) de lote a lote, especialmente en las tabletas recubiertas. El paciente y los distribuidores asocian el moteado con un acabado no estético y con una falta de uniformidad de contenido (FEUM, 2014).

1.5.2.4 Variación de peso

La prueba de variación de peso es adecuada para determinar la uniformidad de dosis sobre el contenido del fármaco dentro de las tabletas que comprende del 50-100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación o mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo de la mezcla del sólido. Pequeñas diferencias en la longitud del punzón y suciedad interior pueden causar también variación de peso. Otras causas de la variación de peso son:

- Tamaño y forma irregular de las partículas
- Exceso de finos
- Humedad excesiva
- Alta velocidad de compresión
- Punzón inferior flojo

No más de dos tabletas deben quedar por fuera del límite de porcentaje 5% y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite de porcentaje. La variación de peso puede deberse a la falta de uniformidad de las partículas ya que el llenado siempre es volumétrico (Niazi, 2009; USP 33 NF 28 2011; FEUM, 2014).

1.5.2.5 Uniformidad de contenido

El peso no debe utilizarse como indicador de potencia a menos que la cantidad de fármaco corresponda al 90-95% del peso total de las tabletas. Por tal razón, en las tabletas con pequeñas concentraciones de fármaco, la variación de peso no asegura una buena uniformidad de contenido y viceversa. Para asegurar la potencia de tabletas de bajas concentraciones del fármaco se lleva a cabo la prueba de uniformidad de contenido, el muestreo se hace a varios tiempos del proceso de tableteado.

La uniformidad de contenido depende de: la uniformidad del fármaco en la mezcla de polvos, segregación del polvo o granulado durante varios procesos de manufactura y variación del peso de las tabletas (FEUM 2014).

La cantidad de PA señalada en el marbete del medicamento garantiza la concentración del fármaco dentro de la formulación y, por lo tanto, la posibilidad de alcanzar las concentraciones plasmáticas requeridas dentro de los rangos terapéuticos para ejercer la actividad farmacológica correspondiente. El contenido de PA dentro de cada formulación varía según lo establecido en la monografía individual (FEUM 2014).

1.5.2.6 Friabilidad

Se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente. Estos defectos hacen perder elegancia y aceptación en el consumidor, creando suciedad en las áreas de recubrimiento y empaque además de problemas de uniformidad de dosis. Una pérdida máxima de 1% de peso después del ensayo se considera aceptable para la mayoría de los productos (Rudnic y Shwarts, 2005; Niazi, 2009).

1.5.2.7 Defectos más comunes en los comprimidos

Durante el proceso de compresión suelen presentarse diversos problemas que pueden agruparse en dos categorías: los relacionados con la formulación (ingredientes, granulometría del producto, contenido de agua, etc.) y otros relacionados con el equipo y condiciones ambientales de producción (humedad relativa y tipo de equipo utilizado). Los defectos de las tabletas son (FEUM, 2014):

- Laminación y decapado (capping): ocurre cuando en la eyección desde el punzón superior se arranca la parte superior de la tableta. Este defecto puede ocurrir en el momento del tableteado u horas después.
- Pegado (sticking): Todo o parte de la tableta se pega en los punzones o la matriz, la causa es la excesiva humedad del material o de los punzones, también puede ocurrir por el uso de lubricantes de muy bajo punto de fusión, punzones desgastados y uso de una presión de compactación baja.

1.6 Validación del método analítico para la cuantificación de indometacina en los perfiles de disolución

El método analítico utilizado para realizar el perfil de disolución debe cumplir con los siguientes parámetros de validación (NOM-177-SSA1-2013):

1.6.1 Parámetros de validación del sistema

1.6.1.1 Linealidad

Se define como la capacidad de un método analítico en un intervalo de trabajo para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra.

1.6.1.2 Precisión

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes proporciones de una muestra homogénea del producto.

1.6.2 Parámetros de validación del método

1.6.2.1 Linealidad

Se define como la capacidad de un método analítico en un intervalo de trabajo para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra.

1.6.2.2 Exactitud

Se define como la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.

1.6.2.3 Precisión

Se encuentra en función de la secuencia de las mediciones y las condiciones de operación como medida de la repetibilidad y reproducibilidad.

1.6.2.4 Estabilidad

Un medicamento puede degradarse por reacciones químicas, enzimáticas o fotoquímicas. Un estudio de las condiciones de conservación de las muestras representa una parte importante de la validación del método.

1.6.2.5 Selectividad

Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra.

1.6.2.6 Influencia del filtro

La filtración es una operación que puede causar interferencias en la determinación de la disolución causada por el efecto del material filtrante sobre el principio activo.

1.7 Estudio de disolución *in vitro*

La prueba de velocidad de disolución aparente, también denominada “de disolución”, es un método para medir la liberación de un principio activo a partir de la forma de

dosificación que lo contiene y la disolución de este en el medio de prueba, implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba (FEUM, 2014).

Es la metodología más utilizada para la evaluación de sistemas de administración oral de liberación modificada, se ajusta a medida para evaluar la cinética de liberación y debe ser capaz de indicar las implicaciones de cualquier cambio en la formulación. Es un medio apropiado para el tratamiento del control de calidad y también ayuda en la predicción del comportamiento *in vivo* de la formulación. Con el fin de alcanzar estos objetivos, es necesario que el método de disolución sea simple, fiable, discriminativo, reproducible y capaz de simular las condiciones fisiológicas relevantes (Yang, *et al.*, 2002 y Kotla, *et al.*, 2014).

Es una evaluación crucial en el caso de los sistemas de liberación modificada, pero imitar las condiciones *in vivo* es muy difícil debido a la variabilidad de las condiciones del tracto gastrointestinal. Las pruebas de disolución convencionales de la USP en diferentes tampones se pueden utilizar de forma rutinaria para evaluar la funcionalidad del diseño del sistema, tales como diferentes niveles de recubrimiento de polímero, el tiempo de desintegración del núcleo de la tableta, o comportamiento de disolución de los polímeros sensibles al pH. En el caso de los sistemas colon dirigido activado por microflora debe tenerse en cuenta métodos de disolución alternativos (Yang, *et al.*, 2002 y Kotla, *et al.*, 2014).

Existen dos desafíos implicados en el diseño de los métodos de disolución para los sistemas biodirigidos en un lugar específico. No solo comprenden la creación de un microambiente que imite el lugar de liberación sino también requiere la creación de

entornos que imiten las barreras y desafíos que presentará la formulación durante su recorrido por el tracto gastrointestinal hasta llegar a su destino para su liberación, los sistemas de entrega colon específico están diseñados para evitar la liberación del fármaco en el estómago y el intestino delgado, y proporcionar una liberación en la entrada del colon. Para lograr esto se requiere un mecanismo que responda a los cambios fisiológicos particulares del colon (Yang, *et al.*, 2002 y Kotla, *et al.*, 2014).

Los estudios de disolución de las formulaciones utilizadas para la administración de fármacos específicos para colon por lo general implican metodologías complejas debido a las condiciones del colon, tales como el pH, la viscosidad, el medio ambiente bacteriano y contracciones de baja amplitud, ya que estas condiciones no son simuladas por los medios convencionales. Los métodos de ensayo de disolución más utilizados para estos sistemas de suministro implican la adición de enzimas, contenido fecal de rata y lodos fecales humanos. La figura 7 muestra una representación esquemática de las metodologías de disolución existentes para poner a prueba la liberación del fármaco de los sistemas de liberación colon específico (Yang, *et al.*, 2002 y Kotla, *et al.*, 2014).

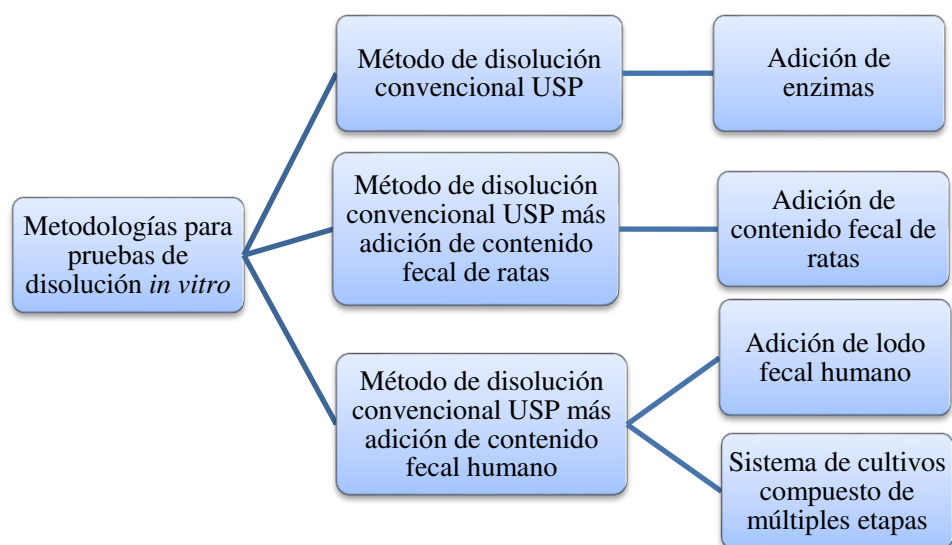


Figura 7. Métodos de disolución para SDCD

1.7.1 Método de disolución con enzimas

El método se basa en el hecho de que las enzimas secretadas por la microflora del colon son responsables de la digestión del componente de polisacárido presente ya sea en el revestimiento o en la matriz, lo que conduce a la liberación del fármaco. La adición de una serie de enzimas de degradación de polisacáridos a los medios convencionales ha sido empleada con éxito. Las enzimas que se han utilizado incluyen: galactomananasa, amilasa, pectinasa, condroitinasa e inulinasa (Yang, *et al.*, 2002 y Kotla, *et al.*, 2014).

Varias enzimas se han utilizado en la realización de estudios de disolución de sistemas de entrega colon específico basado en polisacáridos. En la tabla 8 se muestran aplicaciones de enzimas para varios fármacos:

Tabla 8.

Enzimas estudiadas en SDCCD basadas en polisacáridos

Polisacárido usado en la formulación	Enzima	Fármaco	Efecto de la adición de enzima
Goma guar	Galactomananasa	Dexametasona, Budesonida	Aumento marcado
Amilosa y acetato de celulosa	Amilasas	Mesalazina	Aumento marcado
Pectina	Pectinasa	Mesalazina	Aumento marcado
Goma guar	Galactomananasa	Indometacina	Aumento marcado
Condroitina y quitosano	Condroitinasa	Albúmina	Aumento marcado
Pectina	Pectinasa	Teofilina	No hay aumento
Complejo de pectina-Eudragit	Enzima pectolíticas	Teofilina	Aumento dependiente de la relación de pectina y Eudragit

Combinación acrílico celulósico pectinato/calcio	Enzimas pectolítica	Teofilina	Aumento dependiente de la relación deacrílico celulósico pectinato/calcio
Combinación de lactulosa- Eudragit	β -glucosa- oxidasa	Mebeverina	Aumento dependiente de la relación lactulosa y Eudragit
Quitosano	Enzimas extracelulares	Satranidazol	Aumento marcado

La prueba de disolución es el ensayo más importante bajo condiciones *in vitro* para estudiar la liberación de un fármaco a partir de una forma de dosificación sólida; representa una importante herramienta para evaluar los factores que afectan la biodisponibilidad de un PA. Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco es determinada por la velocidad de disolución de los comprimidos y esta velocidad depende a su vez de varios factores (tabla 9). El agua es el disolvente preferido para el ensayo de disolución; sin embargo, a medida que se disuelve el fármaco, cambia el pH del medio, por lo que se debe agregar un buffer con pH similar al del sitio de absorción. La temperatura en el equipo debe ser de 37 ± 0.5 °C, lo que simula el ambiente interno del cuerpo. Los perfiles de disolución ayudan a discriminar factores de la formulación que pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco; cuando se utiliza el método de disolución adecuado, la velocidad de disolución del producto se puede correlacionar con la velocidad de absorción del fármaco (Rudnic y Shwartz, 2005; Niazi, 2009; USP 33 NF 28, 2011).

Tabla 9

Factores que modifican la velocidad de disolución de un fármaco

Medio de disolución	pH, temperatura, composición, intensidad de agitación
Características del fármaco	Químicas y físicas
Área de superficie	La disminución del tamaño de partícula del sólido incrementa el área de superficie en contacto con el disolvente y, por lo tanto, su velocidad de disolución
Estado cristalino	Cristalina, amorfa, polimorfismo
Formulación	Proporción entre los componentes

1.7.2 Factores de la prueba de disolución

1.7.2.1 Aparato/vibración

Debe colocarse en una superficie sólida y plana, alejado o aislado de fuentes externas de vibración (centrífugas, campanas, agitadores, ventiladores, corrientes de aire, entre otros y/o zonas de alto tráfico de personas), se deben revisar las poleas y todas las partes mecánicas deben funcionar con facilidad.

Se recomienda revisar los vasos para verificar ausencia de rayones, superficie interior rugosa u otras variaciones. Así mismo se deben revisar canastillas, paletas y flechas para evitar rayones, deformidades, suciedad y otras variaciones.

Los vástagos deben estar colocado en un soporte que permita conservar su linealidad física. Todos los aditamentos deben permanecer en lugares, receptáculos y condiciones que permitan su perfecto cuidado (FEUM, 2014).

1.7.2.2 Medio de disolución

Los medios de disolución pueden incluir:

- Agua purificada
- Solución de ácido clorhídrico 0.1 N.
- Soluciones amortiguadoras de pH (1.2; 4.8 y 7.5)
- Fluidos gástricos o intestinales simulados (con o sin enzimas)
- Soluciones con tensoactivos (polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, sales biliares, entre otros).
- Verificar pH, temperatura y otras variables, según monografía individual del producto.
- Emplear el volumen de fluido especificado en la monografía, medido con exactitud $\pm 1\%$ a temperatura ambiente.
- El material o los dispositivos dispensadores de medio deben estar calibrados.
- Evitar la presencia de gases disueltos en el medio de disolución. Un método para desgasificar consiste en calentar el medio a 45 °C, filtrar inmediatamente al vacío a través de un filtro con porosidad de 0.45 micrómetros o menor, agitando vigorosamente durante 5 min. Emplear el medio inmediatamente después de desgasificar y evitar burbujas o turbulencia durante su manipulación. (FEUM, 2014).

1.8 Justificación

El desarrollo de sistemas de liberación colon específico es de gran interés ya que ofrece una alternativa para la formulación de fármacos.

El colon ofrece diversas ventajas, de preferencia para el tratamiento directo de las enfermedades locales, o para aquellas que requieren tratamientos sistémicos y que son pobremente absorbidos en el TGI superior, o para medicamentos que causan diversos efectos adversos por su rápida absorción en el TGI superior y que además presentan características que les permitan ser absorbidos en el colon. Es por ello que la utilización de un sistema de liberación colon específica es benéfica.

1.9 Antecedentes

Pait y cols. en el año 2000, estudiaron el sistema de liberación colónica basado en un recubrimiento de pectina y galactomanano en humanos sanos, usaron como fármaco modelo al nifedipino. Sus resultados demostraron que tomó $5.44 \text{ h} \pm 1.77$ para que las tabletas llegaran al colon ascendente en un 92% de 12 sujetos y una hora para la desintegración del fármaco, obteniendo en este tiempo las primeras concentraciones de nifedipino en plasma, se consideró que fue debido a la degradación de los polisacáridos por las enzimas de las bacterias del colon (Pait, *et al.*, 2000).

Ahrabi y cols, en el año 2000, desarrollaron comprimidos matriciales por compresión directa y granulación húmeda, utilizando como fármaco modelo ropivacaína. Las formulaciones preparadas constaron de dos tipos de pectinas, la pectina aminada y pectina con sal de calcio, al realizar comprimidos solamente con pectina no se obtuvo la

resistencia adecuada, la cual se mejoró al realizar una formulación adicionando etilcelulosa en un 30%; todas las formulaciones contaban con una cubierta entérica de Eudragit® L100. Se evaluaron los perfiles de liberación *in vitro* utilizando tres medios, fluido gástrico simulado de 990 mL con HCl 0.1 M por 60 min, fluido intestinal simulado a un pH de 6.8 durante 3 h, y fluido fecal simulado a un pH de 6, adicionando 5 mL de enzimas pectolíticas (Ahrabi, *et al.*, 2000).

Se observó una liberación del 6% en el fluido gástrico simulado, en el fluido intestinal simulado se alcanzó una liberación del 22%; sin embargo, en el medio fecal simulado con enzimas pectolíticas la liberación se presentó en un 100%, y se observó que las pectinas aminadas presentan una degradación más rápida por las enzimas (Ahrabi, *et al.*, 2000).

Elkhodairy y cols. en el año 2013, formularon sistemas matriciales a partir de goma guar y goma xantana, en una relación 1:1 y 1:2, respectivamente entre el polisacárido y el fármaco, y mezclas terciarias en proporción 1:1:1 entre los dos polisacáridos y el fármaco, recubiertas con una capa entérica exterior de Eudragit (L100 ER) y una capa interior de goma guar en diferentes concentraciones. Se utilizaron tres métodos de preparación, mezcla física, trituración y dispersión sólida. Se evaluaron en tres medios de disolución, pH 1.8, 6.8, 7.4 y uno con contenido fecal de ratas. Los resultados mostraron que los comprimidos no liberaron el fármaco en el medio con pH de 1.8 por la cubierta entérica; sin embargo, en las siguientes etapas de disolución los comprimidos preparados en una proporción 1:2 de fármaco y goma xantana así como la proporción terciaria 1:1:1 con el fármaco, goma guar y goma xantana preparados con el método de granulación húmeda, presentaron mejor comportamiento al prolongar el tiempo de liberación del fármaco y alcanzar su máxima liberación en el medio con contenido fecal de ratas (Elkhodairy *et al.*, 2013).

Kaur y cols. en el año 2014, prepararon tabletas matriciales con diferentes proporciones de goma guar y pectina, utilizando como fármaco modelo la indometacina, se elaboraron mediante la técnica de granulación húmeda usando almidón al 10%. Se evaluaron las propiedades de flujo, físicas, friabilidad, variación de peso, contenido de fármaco y perfil de liberación. El lote que presentó mejores resultados fue aquel que contenía una proporción 1:1 de goma guar y pectina, obteniendo una liberación del 2% en pH de 1.8 por dos horas, 18.59% en tampón fosfato de pH 7.4 las primeras tres horas y una liberación máxima de 98.48% a pH 6.8 con presencia de contenido fecal de ratas en 24 h (Kaur, *et al.*, 2014).

Godge y Hiremath en el año 2014, prepararon tabletas matriciales con diferentes proporciones de goma guar, goma xantana, etil celulosa y quitosano cubiertas con 12.5% w/v de solución de Kollicoat® MAE100P, utilizando como fármaco modelo metoprolol, a las cuales se evaluaron los perfiles de liberación *in vitro* en soluciones con pH de 1.8 (2 h) y 6.8 (hasta las 24 h). Los resultados mostraron que las tabletas no presentaron liberación del fármaco a pH de 1.8 debido a la cubierta entérica de Kollicoat® MAE100P, pero a pH 6.8 los comprimidos matriciales con 3% de quitosano y goma xantana al 5.92%, presentaron 12.5 % y 28% de fármaco liberado, respectivamente, en las primeras cinco horas, y 100% en 24 h con la adición de contenido fecal de ratas; sin embargo, las tabletas preparadas con goma guar y etil celulosa no fueron capaces de proteger la liberación del fármaco en estas mismas condiciones. Las formulaciones desarrolladas con quitosano mostraron un comportamiento similar a la formulación de referencia (Godge y Hiremath, 2014).

López y cols. en el año 2015, formularon microesferas de cinamato de inulina, utilizando metotrexato como fármaco modelo, evaluaron la liberación del fármaco en un

medio de cultivo celular con células cancerígenas de colon humano (Caco-2) a pH 7.4 y en presencia y ausencia de enzimas (inulinasas). Los resultados mostraron que las microesferas no liberan el fármaco en ausencia de enzimas obteniendo una viabilidad de las células de 100%; sin embargo, en presencia de enzimas, las microesferas mostraron una liberación del fármaco que reduce la viabilidad de las células cancerígenas al 50% (López, *et al.*, 2015).

1.10 Aportación científica

Desarrollar un sistema de liberación de fármacos sitio dirigido a colon que contenga indometacina como activo farmacéutico.

1.11 Hipótesis

El diseño de una formulación de tabletas de indometacina contenida en un sistema matricial con inulina permitirá un perfil de liberación *in vitro* dirigido a colon.

1.12 Objetivos

1.12.1 Objetivo general

Investigar el efecto del sistema matricial basado en inulina sobre la liberación de indometacina en tabletas y evaluar *in vitro* su potencial para alcanzar una liberación dirigida a colon.

1.12.2 Objetivos específicos

- I. Desarrollar formulaciones galénicas de tabletas matriciales de indometacina, utilizando inulina como excipiente base formador de matriz.
- II. Evaluar las propiedades farmacotécnicas y farmacopeicas de los lotes obtenidos (espesor, dureza, variación de peso, friabilidad y ensayo de contenido).
- III. Realizar el recubrimiento entérico para las formulaciones seleccionadas.
- IV. Validar el método analítico para la cuantificación de indometacina.
- V. Realizar perfiles de disolución (estudios de liberación *in vitro*) en tres medios (pH= 1.2, pH= 6.8, pH= 7.4).

CAPÍTULO 2

2.0 MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Equipos e instrumentos

En este apartado se detallan los equipos e instrumentos que se utilizaron para llevar a cabo el trabajo de investigación (tabla 10).

Tabla 10.

Equipos e instrumentos

Equipo	Datos del equipo
Balanza analítica	<ul style="list-style-type: none">• Modelo: AND HR 200• Número de serie: 12309042
Bomba peristáltica	<ul style="list-style-type: none">• Modelo: Varian VK810• Número de serie: DL1103C196
Disolutor	<ul style="list-style-type: none">• Modelo: Vankel VK 7000• Número de serie: 1-49040399
Durómetro/espesómetro	<ul style="list-style-type: none">• Modelo: Vankel 402200• Número de serie: 8-987-0399
Espectrofotómetro UV-VIS	<ul style="list-style-type: none">• Modelo: Varian Inc. Cary 50• Número de serie: UV1012M051
Filtros para medio de disolución	<ul style="list-style-type: none">• Marca: Millex Durapore• Tamaño de poro: 0.45 μm

	<ul style="list-style-type: none"> • Diámetro: 33 mm
Friabilizador	<ul style="list-style-type: none"> • Modelo: Vankel 45-1200 • No. Serie: 4-175-0399
pH-metro	<ul style="list-style-type: none"> • Modelo: Corning 340 • Número de serie: 012799
Tableteadora rotativa	<ul style="list-style-type: none"> • Modelo: ADEPT Mini-Press D-10 • Número de serie: 201106
Tamiz de latón forma alta	<ul style="list-style-type: none"> • Marca: TYLER • Número de malla: 10 • Tamaño de partícula (µm): 2000
Tamiz de latón forma alta	<ul style="list-style-type: none"> • Marca: TYLER • Número de malla: 20 • Tamaño de partícula (µm): 850
Tamiz de latón forma alta	<ul style="list-style-type: none"> • Marca: TYLER • Número de malla: 25 • Tamaño de partícula (µm): 710
Equipo de recubrimiento entérico.	<ul style="list-style-type: none"> • Marca: Bosch • Modelo: Huttlin Solidlab-1 • Número de serie: D.1000271.01
Micrómetro digital	<ul style="list-style-type: none"> • Marca: MICRODIGI • Modelo: Microdigi 0-25mm 0.001mm

2.2 Materias primas

Descripción del material utilizado para la elaboración de las tabletas de indometacina (tabla 11).

Tabla 11

Materia prima

Aplicación farmacéutica	Datos generales	Descripción general
Principio activo	Indometacina (IND) Fórmula molecular: C ₁₉ H ₁₆ NCIO ₄	Polvo cristalino blanco a amarillo, contiene no

	Número CAS: 100030. Proveedor: Arlex S.A. de C.V.	menos del 98.0 % y no más del 101.0 % de indometacina, calculado con referencia a la sustancia seca.
Matriz	Inulina (INU) Fórmula molecular: $C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1}$ Número CAS: FA5K Proveedor: Allit S.A. de C.V.	Polvo fino color blanco, sin olor, no tóxico.
Matriz	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) Fórmula molecular: $C_{56}H_{108}O_{30}$ Número CAS: 7631-86-9 Proveedor: Cedrosa S.A. de C.V. (CD)	Polvo granuloso sólido blanco, blanco-amarillento, o blanco-grisáceo, higroscópico, después de desecación. Prácticamente insoluble en agua caliente, acetona, etanol anhidro y tolueno. Se disuelve en agua fría.
Matriz	Goma guar (GG) Fórmula molecular: $(C_6H_{12}O_6)_n$ Número CAS: 944 Proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C.V. (DEQ)	Polvo fino de color beige, soluble en agua (gelifica), prácticamente insoluble en etanol.
Aglutinante (20-90 %)	Celulosa microcristalina (CM) Fórmula molecular: $(C_6H_{10}O_5)_n$ Número CAS: CM-160725-02 Proveedor: DEQ	Celulosa purificada parcialmente despolimerizada preparada por tratamiento de alfa celulosa, obtenida como una pasta a partir de material vegetal fibroso con ácidos minerales.
Deslizante (0.1-2.0 %) Lubricante (0.25-5 %)	Estearato de magnesio, grado USP (EM) Fórmula molecular: $C_{36}H_{70}MgO_4$ Número CAS: 557-04-0 Proveedor: DEQ	Compuesto de magnesio con una mezcla de ácidos orgánicos sólidos, consiste principalmente en proporciones variables de EM y palmitato de magnesio, contiene no menos de 4% y no más de 5% de Mg, calculado sobre la base seca.
Lubricante (1-10 %), diluyente (5-30 %)	Talco, grado USP (TC) Fórmula molecular: $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$ Número CAS: TO-160725-02	Silicato de magnesio hidratado y purificado.

	Proveedor: DEQ	
Diluyente	Almidón (AL) Fórmula molecular: $(C_6H_{10}O_5)_n$ Número CAS: AMZ-160721-02 Proveedor: DEQ	Polvo blanquecino sin olor y sabor neutral.
Cubierta entérica	Eudragit® S100, grado USP (EU) Fórmula molecular: R-COOH Número CAS: B151205007 Proveedor: Helm de México S.A.	Polvo blanco, ligero olor característico, no tóxico.
Plastificante	Trietil Citrato (CT) Fórmula molecular: $C_{12}H_{20}O_7$ Número CAS: BCBH5668V Proveedor: SIGMA	Líquido oleoso prácticamente incoloro y sin olor, insoluble en agua, soluble en alcohol.
Deslizante de la cubierta entérica	Monoestearato de glicerol (MG) Fórmula molecular: $C_{21}H_{42}O_4$ Número CAS: M370-23972 Proveedor: CD	Lentejas cerosas blancas o ligeramente amarillentas. Prácticamente insoluble en agua y soluble en etanol caliente y en éter. Punto de fusión: 54-64 °C.
Polisorbato 80	Polisorbato 80 (P80) Fórmula molecular: $C_{64}H_{124}O_{26}$ Número CAS: 70100616 Proveedor: Química Macías S.A.	Líquido oleoso, amarillo o amarillo pardusco, límpido o ligeramente opalescente. Soluble en agua, etanol anhidro, acetato de etilo y metanol.
Neutralizante para obtener dispersión acuosa del Eudragit® S100	Hidróxido de amonio (HA) Fórmula molecular: NH_4OH Número CAS: 1336-21-6 Proveedor: DEQ	Líquido incoloro acuoso, tóxico con fuerte olor que se evapora.

(Las materias primas cumplen con la calidad requerida para su empleo según FEUM 11ª edición, 2014).

2.3 Reactivos

Reactivos utilizados para el proceso de las evaluaciones farmacotécnicas de las tabletas de indometacina (tabla 12).

Tabla 12

Reactivos

Aplicación farmacéutica	Datos generales	Descripción general
Reactivo para la elaboración de buffer de fosfatos pH 7.0	Fosfato monobásico de potasio Fórmula molecular: KH_2PO_4 99.8% ACS Número CAS: 7778-77-0 Marca: DEQ	Sólido blanco inodoro
Reactivo para la elaboración de buffer de fosfatos pH 7.4	Hidróxido de sodio Fórmula molecular: NaOH Número CAS: 1310-73-2 99% ACS Proveedor: DEQ	Sólido blanco
Reactivo para la elaboración del medio ácido pH 1.2	Ácido clorhídrico Fórmula molecular: HCl 37.4% ACS Número CAS: 7647-01-0 Proveedor: DEQ	Líquido incoloro
Reactivo para la elaboración del buffer de fosfato pH 6.8	Fosfato tribásico de sodio. Fórmula: Na_3PO_4 100.9% ACS Número CAS: 10101-83-0 Proveedor: DEQ	Sólido blanco
Reactivo para la elaboración de la indometacina de referencia para la curva de calibración	Indometacina Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NClO}_4$ 98-101% Número CAS: I8280 Proveedor: SIGMA	Sólido blanco
Reactivo para la elaboración del método de cuantificación de indometacina	Cloruro de metileno Fórmula molecular: CH_2Cl_2 99.8% Número CAS: 15-00-1 Proveedor: DEQ	Líquido incoloro
Reactivo para la elaboración del método de cuantificación de indometacina	Metanol Fórmula molecular: CH_3OH 99.9% Número CAS: 57-86-1 Proveedor: DEQ	Líquido incoloro

2.4 Metodología

2.4.1 Preparación de soluciones

- **Ácido clorhídrico 2 N.**

Se agregaron 82.81 mL de HCl en 250 mL de agua en un matraz de 500 mL y se aforó.

- **Hidróxido de sodio 2 N.**

Se pesaron 40 g de hidróxido de sodio, se disolvieron en un matraz volumétrico de 500 mL con agua y se aforó.

- **Fosfato monobásico de potasio 0.2 M.**

Se pesaron 13.6 g de fosfato monobásico de potasio, se disolvieron en agua en un matraz de 500 mL y se aforó.

- **Hidróxido de sodio 0.2 M.**

Se pesaron 4 g de hidróxido de sodio, se disolvió en agua en un matraz volumétrico de 500 mL y se aforó.

- **Fosfato tribásico de sodio 0.2 M.**

Se pesaron 38 g de fosfato tribásico de sodio, se disolvió en agua en un matraz volumétrico de 500 ml y se aforó.

- **Solución amortiguadora (SA) de fosfato pH 7.0**

En un matraz volumétrico de 200 mL, se mezclaron 50 ml de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M y 29.54 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 M. llevando al aforo con agua.

- **SA de fosfato pH 7.2**

En un matraz volumétrico de 1000 mL, se mezclaron 250 mL de una solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M con 175 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 M; en caso necesario, se ajustó el pH a 7.2 con solución de hidróxido de sodio 2 M. Se aforó con agua.

- **Ácido clorhídrico 0.2 N.**

Se tomó una alícuota de 16.56 mL de HCl, y se aforó con agua en un matraz volumétrico de 1000 mL.

- **Preparación de monoestearato de glicerol al 5%.**

Se pesaron 15 g de monoestearato de glicerol y se adicionaron en 279 g de agua, se agregaron 6 g de polisorbato 80 y se mezcló a 70 °C con agitación constante hasta disolver completamente, posteriormente se dejó enfriar en agitación.

- **Preparación de hidróxido de amonio 1N.**

Se agregaron 60.83 mL de hidróxido de amonio en un matraz volumétrico de 500 mL y se aforó con agua.

2.4.2 Metodología experimental

La metodología experimental se divide en dos etapas en desarrollo galénico y evaluación.

2.4.2.1 Desarrollo galénico

En esta etapa de la metodología se desarrollaron las formulaciones, los métodos utilizados para la obtención de tabletas fueron compresión directa y granulación húmeda.

2.4.2.1.1 Compresión directa

Se llevaron a cabo pruebas de formulación variando el porcentaje empleado de cada uno de los excipientes, se seleccionaron aquellos que durante la etapa de producción de tabletas presentaron mejores propiedades de fluidez de la mezcla de polvos y mejores características de compresión.

Se inició a partir de una formulación base, la cual contiene 50 mg de indometacina, inulina, HPMC, almidón como aglutinante, celulosa microcristalina como disgregante, lactosa como diluyente, dióxido de silicio coloidal como deslizante y estearato de magnesio como lubricante, en diferentes proporciones en cada formulación.

Cada materia prima que se utilizó se pesó con exactitud, y posteriormente fue tamizada en una malla de #25.

Una vez que todos los componentes de la formulación fueron tamizados se procedió con las siguientes fases:

- a) Premezclado: una vez que el PA (indometacina), y la matriz polimérica (inulina, HPMC) se tamizaron, se colocaron en una bolsa de polietileno de 5 kg con cierre hermético, se realizó el premezclado de forma manual durante 10 min.
- b) Mezclado: una vez realizado el tamizado de los excipientes restantes (celulosa microcristalina, almidón, talco, estearato de magnesio), se

adicionó la celulosa microcristalina al premezclado y se procedió a su mezclado por 5 min, posteriormente se adicionaron los demás excipientes y se mezclaron por 10 min más, obteniendo una mezcla homogénea.

- c) Tableteado: terminada la fase de mezclado, la mezcla se vació en el alimentador de la tableteadora y se procedió a realizar la compresión para obtener las tabletas.
- d) Recubrimiento entérico: se llevó a cabo en algunas de las formulaciones con base en los resultados de las pruebas farmacotécnicas y farmacopeicas.

Se procedió a realizar los pasos anteriores con cada una de las formulaciones en estudio, haciendo las modificaciones necesarias en cuanto a los excipientes y a la cantidad de los mismos.

2.4.2.1.2 Granulación húmeda

Se desarrolló siguiendo los mismos pasos de la compresión directa, hasta la etapa de premezclado, solamente cambiando el HPMC por la goma guar. Posteriormente se llevó a cabo el proceso de granulación húmeda descrita a continuación:

- a) Granulación húmeda: la mezcla de polvos se humectó con etanol (por atomización) hasta formar una masa húmeda, la masa se pasó a través de una malla de tamizado # 10 (granulación), se secaron entre 50-60 °C en una estufa aereada por 60 min. Los gránulos secos se pasaron a través de una malla de tamizado # 20, para romper aglomeraciones.

Con el polvo obtenido en la granulación húmeda se procedió a realizar los pasos descritos en la compresión directa a partir de la fase de mezclado, continuando con la fase de tableteado y terminando en el proceso de recubrimiento entérico.

Se procedió a realizar los pasos anteriores con cada una de las formulaciones en estudio, haciendo las modificaciones necesarias en cuanto a los excipientes y a la cantidad de los mismos.

2.4.2.1.3 Recubrimiento entérico

- a) Preparación del medio de dispersión acuoso de Eudragit® S100.

Se preparó la dispersión acuosa de Eudragit® S100 al 13% con base en la tabla 13.

Tabla 13.

Tabla de contenido del recubrimiento entérico

Componentes	Proporción (%)
Eudragit® S100	13.00
Trietil citrato	6.50
NH ₄ OH	6.50
Monoestearato de glicerol	0.65
Agua	73.35
Total:	100

- b) Condiciones del equipo de recubrimiento.

Se utilizó un equipo de recubrimiento marca Bosch, modelo Hüttlin solidlab-1, con los parámetros de la tabla 14.

Tabla 14

Condiciones del equipo de recubrimiento

Parámetro	Condiciones
Tamaño del lote	450 g (150 g de tabletas capsulares y 300 g de placebos circulares)
Velocidad de rociado	3.4 g/min
Diámetro de la tobera	1.2 mm
Presión de atomización	1.00 Bar
Temperatura de entrada de aire	65 °C
Velocidad de la bandeja	16 RPM
Pre calentamiento de los núcleos	10 min a 35-45 °C

2.4.2.2 Evaluación de las tabletas

2.4.2.2.1 Análisis farmacotécnico y farmacopeico

Todas las formulaciones elaboradas fueron sometidas a pruebas farmacotécnicas y farmacopeicas, evaluando los siguientes parámetros:

2.4.2.2.1.1 Aspecto

Se seleccionaron aleatoriamente 10 tabletas de cada lote formulado y se observó la apariencia, color y textura.

2.4.2.2.1.2 Variación de peso

Se pesaron en balanza analítica con exactitud 20 tabletas seleccionadas al azar de cada lote fabricado, se determinó el peso promedio, así como la desviación estándar y coeficiente de variación obtenidos para cada lote fabricado.

2.4.2.2.1.3 Dureza

Se determinó la dureza de 10 tabletas seleccionadas al azar de cada lote producido. Se calculó el valor promedio obtenido de dureza en kilopondios (kp), la desviación estándar y el coeficiente de variación.

2.4.2.2.1.4 Friabilidad

Se pesó con exactitud una muestra de 10 tabletas juntas de cada formulación desarrollada, posteriormente se colocó en el friabilizador y se inició la prueba a 25 RPM durante 4 min. Transcurrido el tiempo de la prueba, se retiraron las tabletas y con ayuda de una brocha se retiró el polvo de la superficie de las mismas, se pesaron nuevamente en la balanza analítica y se determinó la diferencia y el porcentaje de pérdida de peso.

2.4.2.2.1.5 Ensayo de contenido

I. Uniformidad de contenido

Se realizó la cuantificación de la indometacina contenida en las tabletas mediante espectrofotometría de UV-Vis a una longitud de onda de 320 nm como lo indica la FEUM 11ª edición.

- a) Preparación de la muestra. De manera individual se procesaron 10 tabletas, a cada una se le determinó su peso neto, se trituró completamente en un mortero. Se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL, se adicionaron 30 mL de agua y se mezcló por 10 min, se aforó con metanol y se agitó. Se tomaron 4 mL y se filtró en un matraz volumétrico de 100 mL, se lavó el filtro, se aforó con una solución buffer de fosfato con pH de 7.0-metanol 1:1 y se procedió a su

cuantificación utilizando la curva de calibración obtenida en la validación del método. Esta solución contiene 30 µg/mL de indometacina.

- b) Preparación de la solución de referencia. Se pesaron 10 mg de indometacina de referencia FEUM (SRef-FEUM) y se pasaron a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvió con 40 mL de agua, se aforó con metanol y se mezcló. Se tomó una alícuota de 50 mL de la solución anterior, se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL y se aforó con una solución buffer de fosfato con pH 7.0:metanol 1:1. Esta solución contiene 50 µg/mL de indometacina.
- c) Curva de calibración con estándares. Se obtuvo la absorbancia en cinco puntos de la preparación de referencia a la longitud de onda de máxima absorbancia de 318 nm en un rango de 10 a 50 µg/mL, usando celdas de 1 cm y solución buffer de fosfato con pH 7.0:metanol 1:1 como blanco de ajuste. Se calcularon los miligramos de indometacina.

II. Valoración de contenido

- a) Preparación de la muestra. Se pesaron 10 tabletas, se determinó su peso neto promedio, se trituraron en un mortero. Se mezcló perfectamente y se pesó una cantidad de polvo equivalente a 25 mg de indometacina; se pasó a un matraz volumétrico de 200 mL, y se agregaron 4 mL de metanol, se agitó mecánicamente durante 10 min, se aforó con SA de fosfatos pH 7.2 y se mezcló. Se adicionaron a un tubo de centrifuga 50 mL de la solución anterior, se centrifugó a 5000 RPM durante 15 min, se tomó una alícuota de 25 mL del líquido sobrenadante y se pasó por un embudo de separación de 125 mL y se extrajo con tres porciones de cloruro de metileno de 25 mL cada una. Se

filtraron los extractos a través de una torunda de algodón y se recolectó el filtrado en un matraz volumétrico de 100 mL, se lavó el filtro con cloruro de metileno, se aforó con el mismo disolvente y se mezcló.

- b) Solución patrón. Se pesaron 12.5 mg de indometacina SRef-FEUM. Se pasaron a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvieron con 2 mL de metanol, se aforó con SA de fosfatos pH 7.2 y se mezcló. Se tomó una alícuota de 25 mL de la solución anterior y se colocaron en un embudo de separación, se extrajo con tres porciones de cloruro de metileno de 25 mL cada una. Se filtraron los extractos a través de una torunda de algodón recibiendo el filtrado en un matraz volumétrico de 100 mL, se lavó el filtro con cloruro de metileno, se aforó con el mismo disolvente y se mezcló. Esta solución contiene 31.25 $\mu\text{g/mL}$ de indometacina
- c) Curva de calibración. Se obtuvo la absorbancia de cinco puntos de la preparación de referencia a la longitud de onda de máxima absorbancia de 318 nm en un rango de 6.25 a 31.25 $\mu\text{g/mL}$, usando celdas de 1 cm y cloruro de metileno como blanco de ajuste. Se calcularon los miligramos de indometacina en la porción de muestra tomada.

2.4.3 Perfil de disolución

La FEUM indica que la evaluación del perfil de disolución para fármacos de liberación modificada, en este caso el sistema de liberación colon dirigido, sea evaluado en un medio

lo más cercano posible a la simulación del colon, por lo que se utilizó una técnica complementaria.

Para un sistema colon dirigido se emplearon tres medios de disolución.

Procedimiento:

- Fase ácida.

Se colocaron en el vaso del disolutor 750 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 N y se ensambló el equipo. Se mantuvo el medio a una temperatura de 37 ± 0.5 °C y se procedió a colocar una tableta en cada vaso, se taparon los vasos y se operó el equipo durante dos horas a una velocidad de 100 RPM.

Se tomaron alícuotas de 2 mL para proceder con la cuantificación de indometacina cada hora, por dos horas.

- Fase de solución amortiguadora pH 6.8

Nota: se completaron las operaciones agregando la solución amortiguadora y ajustar el pH, en no más de 5 min.

Con el equipo en operación y a la velocidad especificada de 100 RPM, se agregaron al fluido en el vaso 250 mL de solución de fosfato tribásico de sodio 0.2 M, a 37 ± 0.5 °C. Se ajustó el pH a 6.8 ± 0.5 en caso necesario con solución de ácido clorhídrico 2 N, o con solución de hidróxido de sodio 2 N. Se continuó operando el equipo durante 3 horas. Se tomaron alícuotas cada hora durante el tiempo establecido y se analizaron de acuerdo al procedimiento especificado más adelante.

- Fase de solución amortiguadora pH 7.4

Nota: se completaron las operaciones agregando la solución amortiguadora y ajustar el pH, en no más de 5 min.

Con el equipo en operación, se ajustó el pH a 7.4 ± 0.5 en caso necesario con solución de ácido clorhídrico 2 N, o con solución de hidróxido de sodio 2 N; se continuó operando el equipo durante 5 horas. Se tomaron alícuotas cada hora durante el tiempo establecido y se analizaron.

Todos los medios utilizados se desgasificaron previamente de acuerdo con la metodología de la FEUM 11ª edición en el apartado MGA 320 con el fin de eliminar las interferencias producidas por gases disueltos en el buffer preparado de la siguiente manera:

El medio de disolución se calentó aproximadamente a 45 °C con agitación suave, posteriormente se pasó a través de un sistema de filtración al vacío con una membrana de nylon de 0.45 µm aplicando agitación vigorosa.

Se cuantificó la indometacina liberada en cada etapa de disolución tomando una alícuota de 3 mL, en la zona central del medio de disolución para obtener una muestra más homogénea, estas muestras se filtraron en un matraz volumétrico de 10 mL a través de un filtro Millex Durapore con un poro de 0.45 µm, posteriormente se aforó con medio de disolución preparado con SA de fosfatos pH 7.2:metanol (5:1) de cada alícuota extraída se obtuvo la absorbancia con un espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 318 nm y se calculó la cantidad de indometacina.

2.4.4 Validación del método analítico

La validación del método analítico para la cuantificación de indometacina se realizó con base en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

El método analítico utilizado para realizar el perfil de disolución debe cumplir con los siguientes parámetros para estar debidamente validado.

2.4.4.1 Parámetros de validación del sistema

2.4.4.1.1 Linealidad

Se determinó preparando por duplicado curvas de calibración de cinco niveles de concentración a partir del estándar de referencia y de la muestra. El intervalo de concentración fue de 6.4 hasta 32 $\mu\text{g/mL}$ de principio activo.

Se pesaron 10 mg de indometacina de referencia (SRef-FEUM). Se pasó a un matraz volumétrico de 25 mL, se disolvió con 1.5 mL de metanol, se aforó con medio de disolución preparado con buffer de fosfatos con pH de 7.2:agua (1:5) y se mezcló. Se tomó una alícuota de 4 mL de la solución anterior, se colocó en un matraz volumétrico de 50

mL y se aforó con el medio de disolución. Esta solución contiene 32 $\mu\text{g/mL}$ de indometacina.

Se pesaron 10 tabletas, se trituraron en un mortero y se tomó una muestra equivalente a 10 mg de indometacina y se siguieron los mismos pasos que la de referencia.

A partir de la solución de referencia y de la muestra se prepararon diluciones transfiriendo por separado a matraces de aforación de 10 mL alícuotas de 1, 2, 3, 4 y 5 mL, respectivamente para la solución de referencia y de la muestra en el mismo matraz obteniendo en total alícuotas de 2, 4, 6, 8, y 10 mL, respectivamente y se aforaron con medio de disolución preparado con buffer de fosfatos con pH de 7.2:agua (1:5), las concentraciones fueron: 6.4, 12.8, 19.2, 24.6 y 32 $\mu\text{g/mL}$ de indometacina (IND), respectivamente.

Posteriormente se midió la absorbancia de las soluciones a una longitud de onda de 318 nm.

Criterios de aceptación:

- Linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) y por duplicado.
- Coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99.
- Error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

2.4.4.1.2 Precisión

Se calculó el factor de respuesta en cada nivel de concentración a partir de los datos de linealidad.

Criterio de aceptación:

- Coeficiente de variación del factor de respuesta no mayor a 2%.

2.4.4.2 Parámetros de validación del método

2.4.4.2.1 Linealidad

Se determinó preparando por triplicado curvas de calibración de cinco niveles de concentración a partir del estándar de referencia y de la muestra. El intervalo de concentración fue de 3.2 hasta 16 $\mu\text{g/mL}$ de principio activo.

Criterios de aceptación:

- Linealidad del método con al menos cinco puntos (excepto el cero) por triplicado.
- Coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99.
- Error relativo debido a la regresión no mayor al 3%.

2.4.4.2.2 Exactitud

Se calcularon los porcentajes de recuperación, el promedio y la variación respecto a la cantidad nominal de la adición estándar para cada nivel de concentración empleando los datos obtenidos a partir del análisis de linealidad del método.

Criterio de aceptación:

- El promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

2.4.4.2.3 Precisión

- a) Repetibilidad. Se obtuvo el coeficiente de variación (CV) global a partir de los porcentajes de recuperación calculados en la determinación de la exactitud.

Definición: expresa la precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo, o la variación obtenida dentro de un mismo laboratorio entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.

Criterio de aceptación:

- El CV del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.
- b) Reproducibilidad intralaboratorio. Se evaluó la precisión del método analítico con el efecto de variabilidad interdía en un análisis por triplicado. Se tomaron 5 mL de la solución de referencia y se transfirieron a un matraz de aforación de 10 mL, posteriormente se aforó con medio de disolución preparado, y se analizó espectrofotométricamente a 318 nm. Lo anterior se realizó por triplicado y a una concentración final de 16 µg/mL. El procedimiento anterior se realizó igualmente para el día dos de análisis. Se calcularon los promedios, desviaciones estándar (DS) y CV para cada día de prueba, así como el CV global.

Definición: se define como la precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo, columnas o analistas y se expresa con los mismos parámetros matemáticos empleados en repetibilidad.

Criterio de aceptación:

- El CV global no debe ser mayor que 3%.

2.4.4.2.4 Estabilidad

Se preparó por triplicado una solución con una concentración final de 16 µg/mL y se midió espectrofotométricamente a 318 nm. Se calcularon los promedios de concentración y los porcentajes de recuperación a tiempo cero. Las muestras se almacenaron a temperatura ambiente por 24 h. Luego del tiempo de almacenaje las muestras se midieron espectrofotométricamente y se registraron los resultados. Se calcularon los coeficientes de variación de los porcentajes de recuperación obtenidos en la etapa final e inicial.

Criterio de aceptación:

- El CV entre el porcentaje de recuperación de las muestras en el tiempo inicial (tiempo cero) y final (después de 24 h), no debe ser mayor a 3%.

2.4.4.2.5 Selectividad

La solución de referencia y la solución problema fueron preparadas en una concentración de 15 µg/mL y fueron analizadas espectrofotométricamente a 318 nm por separado.

Criterio de aceptación:

- Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

2.4.4.2.6 Influencia del filtro

Se determinó comparando los resultados de seis datos de una solución de referencia de concentración igual a 9.6 µg/mL, filtrada y sin filtrar.

Criterio de aceptación:

- La diferencia absoluta entre el promedio de los resultados de por lo menos seis datos de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor a 2%.

2.6 Ubicación de los equipos

Los equipos se encuentran localizados en el Laboratorio de Biofarmacia, en la Farmacia Universitaria “Emilia E. Vásquez Farías” de la Facultad de Ciencias Químicas de la UANL, ubicados en Ciudad Universitaria en San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México y en la Facultad de Farmacia en la Universidad de Costa Rica, en San José, Costa Rica.

2.7 Disposición de residuos

La disposición de residuos generados en el laboratorio se realizó con base en el Procedimiento General de Disposición de Residuos del Departamento de Seguridad y Medio Ambiente de la Facultad de Ciencias Químicas de la UANL y de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

CAPÍTULO 3

3.0 RESULTADOS

3.1 Análisis de materia prima

Con el objetivo de buscar posibles interacciones fármaco-excipiente dentro de las formulaciones, se llevó a cabo un análisis de espectroscopía infrarroja por reflexión total atenuada (FTIR-ATR) de la materia prima individual y mezclas de la formulación. Se presentaron picos característicos correspondientes a los grupos funcionales de la estructura química de cada compuesto particular.

La indometacina (figura 8. a) presentó una banda característica a 1712.97 cm^{-1} correspondiente al carbonilo ácido y en 1690.39 cm^{-1} correspondiente al carbonilo amida debido a la interacción con los pares de electrones del nitrógeno (Taylor, *et al.*, 1997 y Chen, *et al.*, 2005). La inulina (figura 8. b), por otro lado, presentó bandas características a 3300 cm^{-1} correspondiente al estiramiento de los enlaces de los grupos hidroxilo y bandas características de estiramiento de los enlaces de los grupos carbonilo en 1014 cm^{-1} (Higuera, 2010 y Velazques, 2011).

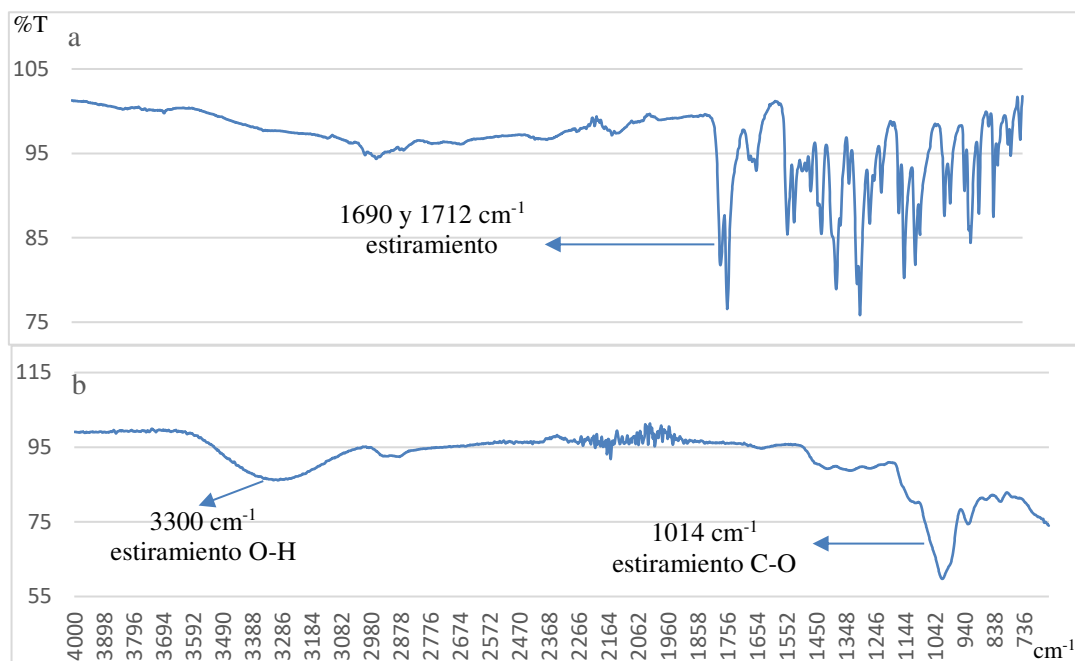


Figura 8. Espectros IR de la IND (a) y la INU (b)

El espectro de la HPMC (figura 9) presenta una banda de absorción aproximadamente a 3433 cm^{-1} debida al estiramiento del grupo O-H, y una banda a 2904 cm^{-1} correspondiente al estiramiento C-H. Las bandas en torno a 1451 y 1373 cm^{-1} se asignan a vibraciones de flexión de CH_2 y O-H, respectivamente. La banda a 1051 cm^{-1} es debida al estiramiento C-O.

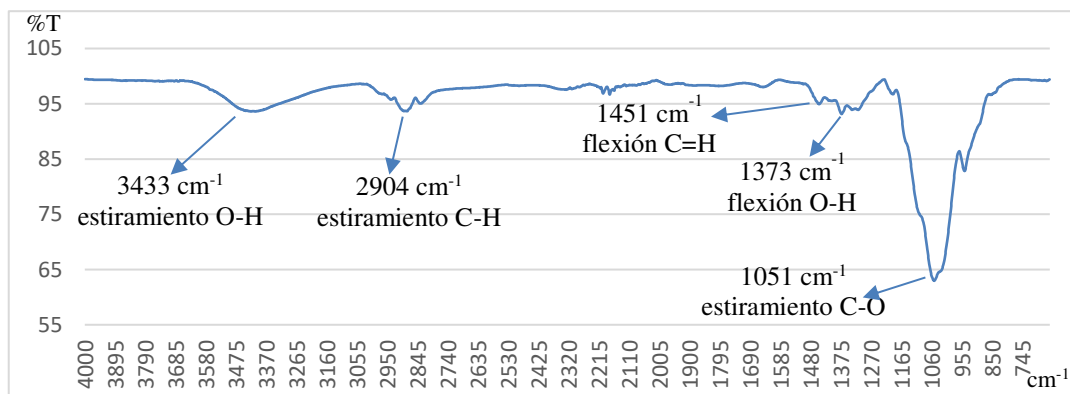


Figura 10. Espectro IR de HPMC

La figura 10 muestra el análisis infrarrojo de la celulosa microcristalina que presenta una banda característica a 3329 cm^{-1} correspondiente al estiramiento de los O-H. Las bandas entre 2886 y 1313 cm^{-1} están asociadas con las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-H y la vibración de flexión del enlace O-H, respectivamente.

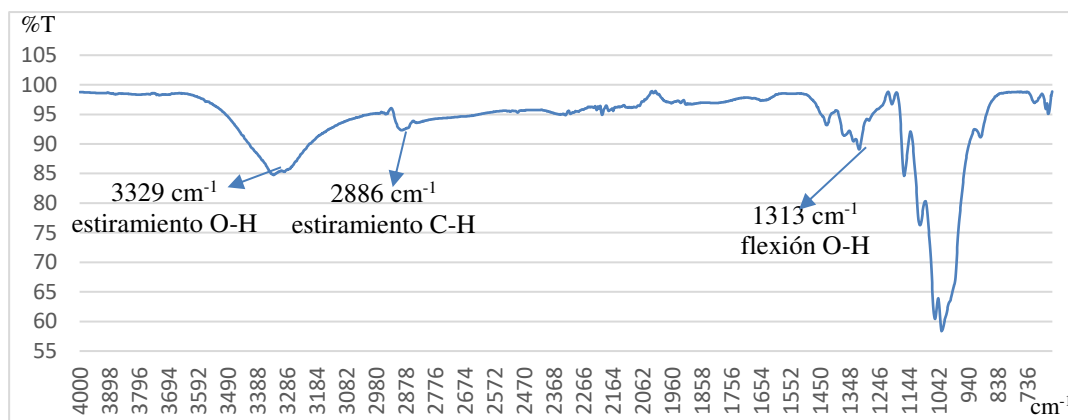


Figura 12. Espectro IR de CM

El espectro del estearato de magnesio (figura 11) muestra bandas a 2915 y 2849 cm^{-1} asignadas a las vibraciones simétricas de los grupos metilenos de la cadena alifática. El pico a 1574 cm^{-1} corresponde al estiramiento del grupo carbonilo C=O. La banda a 1464 cm^{-1} es atribuida a la deformación de los enlaces C-H de los grupos metilenos.

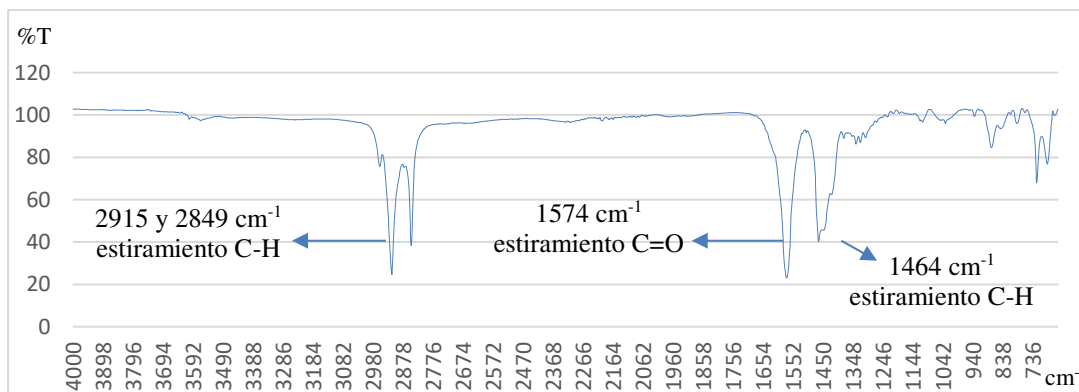


Figura 11. Espectro IR del estearato de magnesio

En la figura 12 el talco presenta un pico intenso aproximadamente a 995 cm^{-1} que corresponde a la vibración de estiramiento del enlace Si-O. Se presenta también un pico a 3675 cm^{-1} atribuido al estiramiento del enlace O-H.

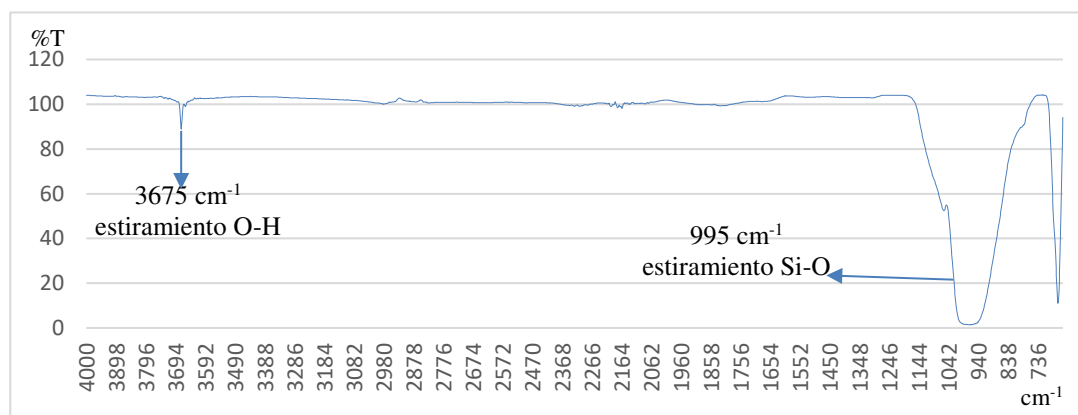


Figura 12. Espectro IR del talco

En la figura 13 se observan los picos característicos del almidón: a 3438 cm^{-1} , se presenta un pico del estiramiento de los grupos OH; la señal en 2927 cm^{-1} indica el estiramiento del enlace C-H así como a 1463 cm^{-1} se presenta el pico de la vibración de flexión en el plano de los grupos CH en el anillo de glucosa en la estructura del almidón.

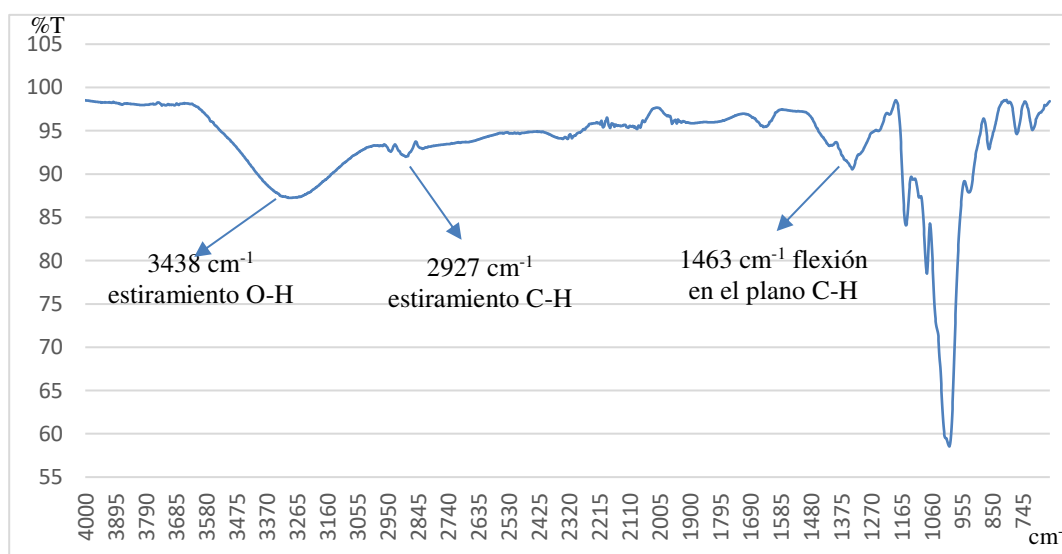


Figura 13. Espectro IR del almidón

En la figura 14 se observa el espectro IR de la goma guar, en la cual se se presentan los picos característicos de su estructura, a 3300 cm^{-1} una señal de estiramiento de los enlaces O-H, y a 1016 cm^{-1} se observa el pico característico del movimiento de flexión del enlace C-O.

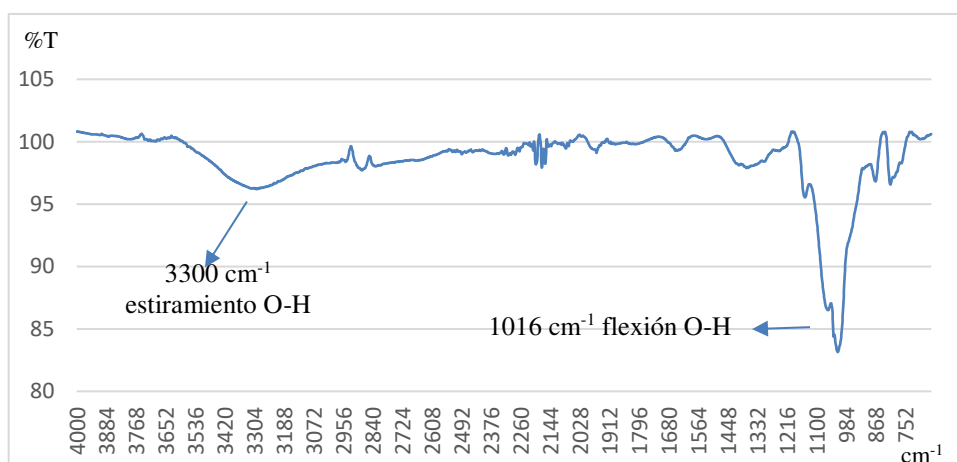


Figura 14. Espectro IR de la goma guar

En la figura 15 se observa el resultado de la formulación F5 en la cual se identifican las bandas características de la indometacina en 1690.39 y 1712.97 cm^{-1} correspondientes a los grupos carbonilo amídico y ácido, respectivamente, por lo que se determina que no existe interacción entre el principio activo y los excipientes. Las formulaciones faltantes se muestran en el apéndice A.

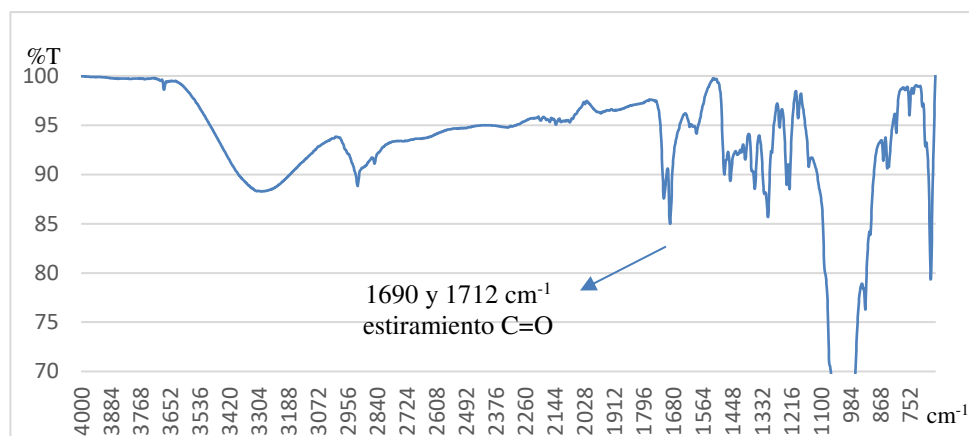


Figura 15. Espectro IR de la formulación F5

3.2 Desarrollo de las formulaciones

Para el desarrollo de las formulaciones se realizó un estudio y análisis bibliográfico para determinar los excipientes y concentraciones de los mismos para la obtención de una mezcla de polvo con buena fluidez y compresión. En la tabla 15 se presenta la composición de los comprimidos matriciales que se elaboraron, las cantidades son expresadas como el porcentaje de cada excipiente con base en el peso total del comprimido; en total se desarrollaron ocho formulaciones en las cuales se variaron las concentraciones de inulina, HPMC y goma guar, componentes principales para formar la matriz del comprimido, y se mantuvo fijo el porcentaje de los demás componentes, entre ellos el PA, deslizante, lubricante y desintegrante.

Tabla 15
Formulaciones desarrolladas

Formulaciones		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
		%							
HPMC	Goma guar	0	4	14	24	34	54	34	27
Almidón		10	10	10	10	10	10	10	10
Talco		10	10	10	10	10	10	10	10
Estearato de magnesio		1	1	1	1	1	1	1	1
Inulina		54	50	40	30	20	0	20	27
Indometacina		15	15	15	15	15	15	15	15
Celulosa microcristalina		10	10	10	10	10	10	10	10
Total		100	100	100	100	100	100	100	100

Se realizó el análisis del ángulo de reposo de la mezcla de polvos de cada formulación (tabla 16) partiendo de la fluidez del polvo de referencia que es la celulosa microcristalina

la cual presenta un ángulo de reposo de $40 \pm 0.6^\circ$. Se procedió a calcular el ángulo de reposo de la inulina, polímero que se encuentra en mayor proporción en la mayoría de las formulaciones, obteniendo un ángulo de reposo de $25 \pm 1.19^\circ$. Se obtuvieron ángulos de reposo en un rango de $32-35^\circ$ en las formulaciones constituidas con HPMC/inulina (F1-F6), resultado mayor al obtenido por la inulina sola, pasando de una fluidez “excelente” a un comportamiento considerado como “bueno” con base en la clasificación de la FEUM. Por el contrario, las formulaciones constituidas por inulina/goma guar (F7-F8) presentaron un ángulo de reposo mayor, en un rango de $37-39^\circ$, considerado como aceptable.

Tabla 16
Análisis de fluidez

Formulación	$\bar{X} \pm DS (^\circ)$	^a Criterio de aceptación	Comportamiento del polvo ^{**}
Celulosa microcristalina*	40±0.6	Cumple	Aceptable
Inulina	25±1.19	Cumple	Excelente
F1	34±0.43	Cumple	Bueno
F2	35±0.00	Cumple	Bueno
F3	33±1.12	Cumple	Bueno
F4	35±0.59	Cumple	Bueno
F5	32±0.60	Cumple	Bueno
F6	30±0.60	Cumple	Bueno
F7	39±0.59	Cumple	Aceptable
F8	37±0.60	Cumple	Aceptable
n=3, a) ninguna formulación difiere en $\pm 10\%$ del ángulo de reposo promedio. * referencia: 38-44°. ** Comportamiento del polvo (FEUM 25° a 30°: excelente, 31° a 35°: buena, 36° a 40°: aceptable)			

Después del análisis de la fluidez de polvo se procedió a la compresión directa de las formulaciones; se obtuvieron comprimidos de 500 mg para cada formulación. La tabla 17 muestra los resultados de la inspección visual de las formulaciones desarrolladas en la que se puede observar que las formulaciones F7/CD y F8/CD no cumplieron el criterio de aceptación por lo que se decidió realizar la granulación húmeda para dichas formulaciones, cumpliendo así el criterio de aceptación (F7/GH, F8/GH). En la figura 16 se muestran imágenes de las ocho formulaciones obtenidas, donde se observan los bordes lisos y brillantes de los comprimidos.

Tabla 17
Inspección visual

Formulación	Segmentación	Fisuras por adicción al punzón	Laminación	Criterio de aceptación (Comprimidos lisos y uniformes)
F1/CD	Negativo	Negativo	Negativo	Cumple
F2/CD	Negativo	Negativo	Negativo	Cumple
F3/CD	Negativo	Negativo	Negativo	Cumple
F4/CD	Negativo	Negativo	Negativo	Cumple
F5/CD	Negativo	Negativo	Negativo	Cumple
F6/CD	Negativo	Negativo	Negativo	Cumple
F7/CD	Positivo	Positivo	Positivo	No cumple
F8/CD	Positivo	Positivo	Positivo	No cumple
F7/GH	Negativo	Negativo	Negativo	Cumple
F8/GH	Negativo	Negativo	Negativo	Cumple
GH: Granulación húmeda; CD: Compresión directa				



Figura 16. Comprimidos de las formulaciones F1 a la F8 de izquierda a derecha.

3.3 Pruebas farmacotécnicas

La USP 33 NF 28 establece el criterio de aceptación para el análisis de uniformidad de peso de los comprimidos, aquellos con peso >342 mg, señala que los pesos de dos comprimidos no deben desviarse en $\pm 5\%$ del peso promedio de 20 unidades y el segundo criterio que ningún comprimido difiera en $\pm 10\%$ del peso promedio. Esto se considera debido a que se elaboraron comprimidos con un peso de 500 mg y como se observa en los resultados en la tabla 18, se obtuvieron pesos en un rango entre 488.8 a 533.0 mg, todos cumpliendo con los criterios de aceptación.

Tabla 18

Uniformidad de peso

Formulación	Peso (mg)				Criterio de aceptación $\bar{X} \pm 5\%$	Resultado
	Menor	Variación (%)	Mayor	Variación (%)		
F1	497.30	1.36	509.30	1.02	503.80 \pm 0.67	Cumple
F2	507.90	0.97	518.80	1.16	512.87 \pm 1.12	Cumple
F3	501.90	1.06	513.80	1.29	507.27 \pm 0.62	Cumple
F4	490.30	3.55	526.50	3.57	498.80 \pm 0.90	Cumple
F5	488.80	1.47	507.60	2.32	498.76 \pm 0.91	Cumple
F6	501.11	1.87	523.00	2.44	510.55 \pm 0.62	Cumple
F7	499.00	1.90	521.00	2.43	508.65 \pm 1.28	Cumple
F8	509.00	1.74	533.00	2.90	518.10 \pm 1.12	Cumple
n= 20; $\bar{X} \pm 5\%$: Los pesos de 2 comprimidos no se desvían en $\pm 5\%$ del peso promedio						

La tabla 19 muestra los resultados del análisis de espesor de las formulaciones. Un CV <5% indica una uniformidad en el espesor durante la producción de los lotes.

En la tabla 20 se presentan los resultados de friabilidad y dureza, todas las formulaciones cumplen con el criterio de aceptación al obtener una dureza mayor a 4 kp. Se alcanzaron valores de dureza en un rango de 12.46 kp a 24.74 kp. En la prueba de friabilidad las formulaciones de la F1 a la F6 cumplieron con el criterio de aceptación al obtener una friabilidad menor al 1%; sin embargo, las formulaciones F7 y F8 no cumplieron debido a que 2 de las 10 unidades analizadas se partían a la mitad en el proceso.

Tabla 19

Resultados del análisis de espesor

Formulación	Longitud (mm) ($\bar{X} \pm CV$)	Altura (mm) ($\bar{X} \pm CV$)	Grosor (mm) ($\bar{X} \pm CV$)	Criterio CV <5 %
F1	16.13±0.16	3.98±0.58	8.09±0.08	Aceptado
F2	16.12±0.07	3.99±0.37	8.19±3.87	Aceptado
F3	16.11±0.12	4.03±0.27	8.09±0.04	Aceptado
F4	16.07±0.33	4.08±1.40	8.08±0.13	Aceptado
F5	16.06±0.19	3.99±0.38	8.06±0.08	Aceptado
F6	16.08±0.25	4.21±1.07	8.08±0.06	Aceptado
F7	16.11±0.99	3.90±1.35	8.15±2.73	Aceptado
F8	15.97±0.15	3.76±1.20	7.94±0.35	Aceptado
n= 20; $\bar{X} \pm CV$ = Promedio \pm Coeficiente de variación, mm= milímetro.				

Tabla 20

Pruebas de dureza y friabilidad

Formulación	Dureza (kp) n=20 ($\bar{X} \pm DS$)	Friabilidad (%) n=10	Criterio kp>4	Friabilidad <1 %
F1	24.74±3.07	0.46	Aceptado	Aceptado
F2	23.32±1.92	0.33	Aceptado	Aceptado
F3	21.03±2.26	0.30	Aceptado	Aceptado
F4	20.70±1.99	0.29	Aceptado	Aceptado
F5	20.36±2.59	0.16	Aceptado	Aceptado
F6	12.46±1.19	0.23	Aceptado	Aceptado
F7	18.89±1.59	Partida	Aceptado	Rechazado
F8	18.99±2.11	Partida	Aceptado	Rechazado
n= Número de comprimidos; $\bar{X} \pm DS$ = Promedio \pm Desviación estándar, kp= kilopondio: kilogramo-fuerza.				

En la tabla 21 se observa el resultado del análisis de la prueba de uniformidad de contenido, la cual se realizó con base en los criterios de la FEUM, donde se menciona que, si el comprimido es mayor de 250 mg y contiene el principio activo mayor del 25% en la formulación, se procede a realizar la uniformidad de dosis de 10 comprimidos de forma individual y la valoración de una porción equivalente a 25 mg de la mezcla de 10 comprimidos. El resultado de la cantidad de principio activo debe encontrarse en un rango de 90-110 %, lo cual se cumple en las ocho formulaciones.

Tabla 21
Uniformidad de dosis y valoración de contenido

Formulación	Concentración (%)		Uniformidad de dosis $\bar{X} \pm DS$	Criterio de aceptación 90-110 %	Valoración (%)	Criterio de aceptación 90-110 %
	Menor	Mayor				
F1	97.39	104.54	100.44 \pm 2.52	Cumple	104.66	Cumple
F2	95.37	105.41	100.21 \pm 3.08	Cumple	100.30	Cumple
F3	95.67	104.31	98.55 \pm 2.69	Cumple	97.83	Cumple
F4	95.25	104.5	98.47 \pm 2.66	Cumple	97.66	Cumple
F5	90.67	98.97	94.16 \pm 3.22	Cumple	94.02	Cumple
F6	93.16	95.99	94.51 \pm 1.04	Cumple	94.10	Cumple
F7	90.65	98.63	94.56 \pm 2.39	Cumple	93.14	Cumple
F8	91.35	96.58	93.25 \pm 3.45	Cumple	92.91	Cumple
n= 10; Criterio de aceptación: los comprimidos deben contener no menos de 90% y no más de 110% de indometacina, DS = Desviación estándar.						

3.4 Recubrimiento entérico

Para el proceso de recubrimiento entérico fue necesario desarrollar una metodología adecuando las condiciones para obtener un proceso de recubrimiento con dispersión acuosa para el Eudragit® S100, se obtuvo un rendimiento del proceso en un rango de 81 al 91% de aprovechamiento del polímero en una concentración del 13%, lo cual permitió obtener un recubrimiento de la película de 15 a 19 mg/cm² por comprimido (tabla 22).

En la figura 17 se pueden observar las tabletas recubiertas con Eudragit® S100, se aprecia que presentan un aspecto uniforme de la película con una tonalidad transparente y brillante.

Tabla 22

Recubrimiento entérico en dispersión acuosa

Formulaciones	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Diferencia (g)	Superficie de recubrimiento (mg/cm²)	% de aprovechamiento
F1	148.00	180.44	32.44	16	81
F2	146.50	180.58	34.08	17	85
F3	152.64	189.77	37.13	18	87
F4	154.35	193.11	38.76	19	87
F5	152.20	190.83	38.63	18	89
F6	154.05	190.53	36.48	17	89
F7	153.03	191.11	38.08	18	91
F8	157.23	187.10	29.87	15	85



Figura 17. Tabletas con Eudragit® S100, F1 a la F8 de izquierda a derecha

3.5 Validación del método analítico

3.5.1 Validación del método de la prueba de disolución.

La validación del método analítico, tanto para el sistema como para el método, se llevó a cabo en un rango de concentración entre 6.4-32 μ g/mL y de 3.1-16 μ g/mL, respectivamente.

3.5.1.1 Validación del sistema

3.5.1.1.1 Linealidad

La tabla 23 muestra las concentraciones utilizadas para la curva de calibración realizada por duplicado y las absorbancias obtenidas como respuesta en el análisis por espectrofotometría UV-Vis a 318 nm. También se muestra el valor de absorbancia calculado a partir de la ecuación obtenida de la recta de la curva de calibración.

Tabla 23

Análisis de linealidad del sistema

Concentración µg/mL (x)	Absorbancia (y)	Producto de la concentración por la absorbancia (xy)	Absorbancia calculada (yc)	Residuos de la absorbancia (y-yc)
6.4	0.1149	0.7354	0.1134	0.0015
6.4	0.1149	0.7354	0.1134	0.0015
12.8	0.2280	2.9184	0.2261	0.0019
12.8	0.2254	2.8851	0.2261	-0.0007
19.2	0.3379	6.4877	0.3387	-0.0008
19.2	0.3380	6.4896	0.3387	-0.0007
25.6	0.4452	11.3971	0.4514	-0.0062
25.6	0.4450	11.3920	0.4514	-0.0064
32.0	0.5688	18.2016	0.5640	0.0048
32.0	0.5691	18.2112	0.5640	0.0051

Se calcularon los siguientes datos estadísticos a partir de los valores anteriores:

$$n=10$$

$$\sum y = 0.1149 + \dots + 0.5691 = 3.3872$$

$$\sum x = 6.4 + \dots + 32 = 192$$

$$\sum x^2 = (6.4)^2 + \dots + (32)^2 = 4505.6$$

$$\sum y^2 = (0.0132)^2 + \dots + (0.3239)^2 = 1.4012$$

$$\sum (xy) = (6.4 \times 0.73536) + \dots + (32 \times 0.5691) = 79.4534$$

$$r^2 = \frac{[n \sum xy] - (\sum x \sum y)^2}{\left[(n \sum x^2) - (\sum x)^2 \right] \left[(n \sum y^2) - (\sum y)^2 \right]} = \frac{[10(79.4534)] - (192(3.3872))^2}{\left[(10 \cdot 4505.6) - 192^2 \right] \left[(10(1.4012)) - 3.3872^2 \right]} = 0.9995$$

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n} = \frac{3.3872}{10} = 0.3387$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum (y - yc)^2}{n - 2}} = \sqrt{\frac{\sum (0.73536 - 0.11344)^2 + \dots + (0.5691 - 0.3239)^2}{10 - 2}} = 0.0041$$

$$CV = \frac{S_{y/x}}{\bar{y}} \times 100 = \frac{0.0041}{0.3387} \times 100 = 1.22$$

Donde:

n = Número de diluciones

r^2 = Coeficiente de regresión

\bar{y} = Media de los datos en y (absorbancia)

$S_{y/x}$ = Error relativo debido a la regresión

CV = Coeficiente de variación (%)

La figura 18 muestra el gráfico correspondiente a la curva de regresión ajustada para la linealidad del sistema, así como la ecuación de la recta y el coeficiente de regresión arrojado por el software. La tabla 24 muestra el resumen de los datos obtenidos para la linealidad del sistema y los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.

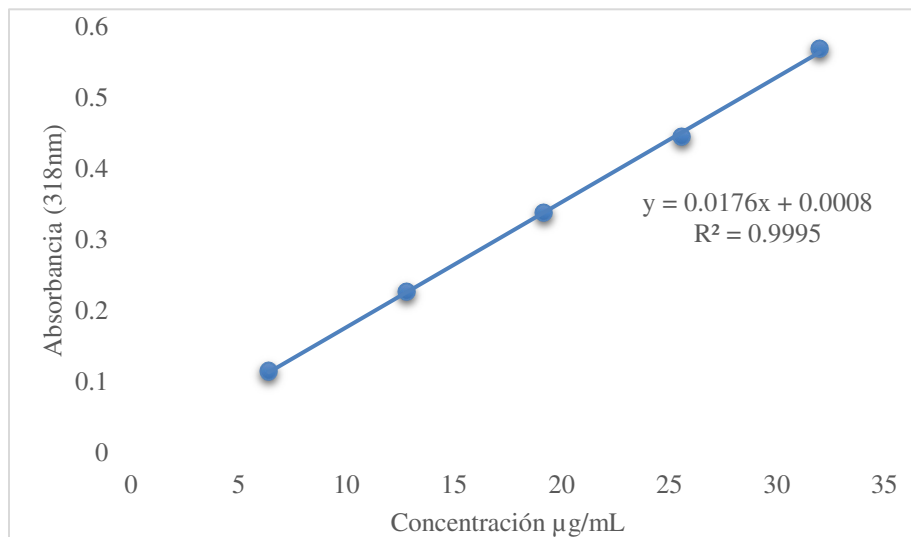


Figura 18. Curva de regresión ajustada para la linealidad del sistema

Tabla 24

Resumen del análisis de linealidad del sistema

Parámetro	Resultado	Criterios de aceptación	Criterio
Coefficiente de regresión (r^2)	0.9995	≥ 0.99	Cumple
Error relativo debido a la regresión ($S_{y/x}$)	0.4%	$\leq 2\%$	Cumple
Coefficiente de variación (%)	1.22%	$\leq 2\%$	Cumple

3.5.1.1.2 Precisión

La tabla 25 muestra los datos de concentración utilizados junto con las absorbancias obtenidas y el factor de respuesta calculado en cada nivel de concentración a partir de los datos de linealidad del sistema.

Tabla 25

Análisis de precisión del sistema

Concentración $\mu\text{g/mL}$ (x)	Absorbancia (y)	Factor de respuesta (f)
6.4	0.1149	0.0180
6.4	0.1149	0.0180
12.8	0.2280	0.0178
12.8	0.2254	0.0176
19.2	0.3379	0.0176
19.2	0.3380	0.0176
25.6	0.4452	0.0174
25.6	0.4450	0.0174
32	0.5688	0.0178
32	0.5691	0.0178

Se calcularon los siguientes datos estadísticos a partir de los valores anteriores:

$$n=10$$

$$f = \frac{\text{Absorbancia}(y_1)}{\text{Concentración}(x_1)}$$

$$\sum f = 0.0180 + \dots + 0.0178 = 0.1769$$

$$\sum f^2 = 0.0180^2 + \dots + 0.0178^2 = 0.0031$$

$$\bar{f} = \frac{\sum f}{n} = \frac{(0.0180 + \dots + 0.0178)}{10} = 0.0177$$

$$DS = \sqrt{\frac{(\sum f^2) - (\sum f)^2 / n}{n-1}} = \sqrt{\frac{((0.0180^2 + \dots + 0.0178^2) - ((0.0180 + \dots + 0.0178)^2 / 10))}{10-1}} = 0.0002$$

$$CV = \frac{S}{\bar{f}} \times 100 = \frac{0.0002}{0.0177} \times 100 = 1.16$$

Donde:

n = Número de diluciones

f = Factor de respuesta

\bar{f} = Media de los datos de factor de respuesta

DS = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación (%)

La tabla 26 muestra el resumen de los datos obtenidos para la linealidad del sistema y los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.

Tabla 26

Resumen del análisis de precisión del sistema

Parámetro	Resultado	Criterio de aceptación	Criterio
Coefficiente de variación del factor de respuesta (%)	1.16%	$\leq 2\%$	Cumple

3.5.1.2 Validación del método

3.5.1.2.1 Linealidad

La tabla 27 muestra las concentraciones utilizadas para la curva de calibración realizada por triplicado, así como las absorbancias obtenidas de las concentraciones recuperadas como respuesta en el análisis por espectrofotometría UV-Vis a 318 nm. También se muestra el valor de absorbancia calculado a partir de la ecuación obtenida de la recta de la curva de calibración.

Tabla 27

Análisis de linealidad del método

Concentración $\mu\text{g/mL}$ (x)	Absorbancia (y)	Producto de la concentración por la absorbancia (xy)	Absorbancia calculada (yc)	Residuos de la absorbancia ($y-yc$)
3.2	0.06	0.21	0.06	0.005
3.2	0.06	0.21	0.06	0.005
3.2	0.06	0.21	0.06	0.005
6.4	0.13	0.84	0.12	0.007
6.4	0.13	0.83	0.12	0.006
6.4	0.13	0.83	0.12	0.006
9.6	0.19	1.85	0.19	0.005
9.6	0.19	1.85	0.19	0.005

9.6	0.19	1.85	0.19	0.005
12.8	0.26	3.28	0.25	0.005
12.8	0.26	3.28	0.25	0.005
12.8	0.26	3.28	0.25	0.005
16	0.32	5.13	0.31	0.008
16	0.32	5.13	0.31	0.007
16	0.32	5.13	0.31	0.007

Se calcularon los siguientes datos estadísticos a partir de los valores anteriores:

$$n=15$$

$$\sum y = 0.066 + \dots + 0.3208 = 2.8981$$

$$\sum x = 3.2 + \dots + 16 = 144$$

$$\sum y^2 = (0.066)^2 + \dots + (0.3208)^2 = 0.6809$$

$$\sum x^2 = (3.2)^2 + \dots + (16)^2 = 1689.6$$

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n} = \frac{5.025}{15} = 0.2898$$

$$\sum (xy) = (3.2 \times 0.066) + \dots + (16 \times 0.3208) = 33.9184$$

$$r^2 = \frac{[(n \sum xy) - (\sum x \sum y)]^2}{[(n \sum x^2) - (\sum x)^2][n \sum y^2 - (\sum y)^2]} = \frac{[(15(33.9184)) - (144(2.8981))]^2}{[(15(1689.6)) - 144^2][15(0.6809) - 2.8981^2]} = 0.9999$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum (y - yc)^2}{n - 2}} = \sqrt{\frac{\sum (0.066 - 0.0606)^2 + \dots + (0.3208 - 0.3141)^2}{15 - 2}} = 0.0063$$

Donde:

n = Número de diluciones

r^2 = Coeficiente de regresión

\bar{y} = Media de los datos en y (absorbancia)

$S_{y/x}$ = Error relativo debido a la regresión

La figura 19 muestra el gráfico correspondiente a la curva de regresión ajustada para la linealidad del método, así como la ecuación de la recta y el coeficiente de regresión arrojado por el software.

La tabla 28 muestra el resumen de los datos obtenidos para la linealidad del método y los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.

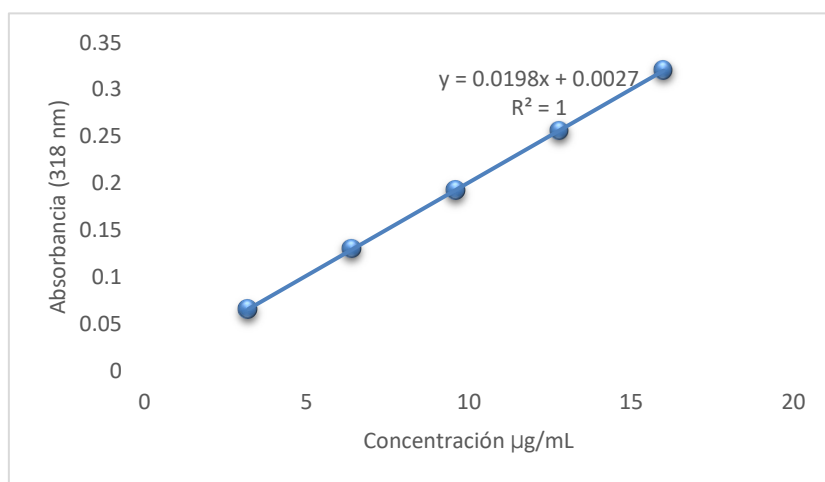


Figura 19. Curva de regresión ajustada para la linealidad del método

Tabla 28

Resumen del análisis de linealidad del método

Parámetro	Resultado	Criterios de aceptación	Criterio
Coeficiente de regresión (r^2)	0.9999	≥ 0.99	Cumple
Error relativo debido a la regresión ($S_{y/x}$)	0.0063%	$\leq 3\%$	Cumple

3.5.1.2.2 Exactitud

La tabla 29 muestra las concentraciones y porcentajes de recuperación, así como el promedio y la variación respecto a la cantidad nominal para cada nivel de concentración empleando los datos obtenidos a partir del análisis de linealidad del método.

Tabla 29

Análisis de exactitud del método

Concentración $\mu\text{g/mL}$ (x)	Concentración recuperada $\mu\text{g/mL}$	% de recuperación (r)	Promedio de % de recuperación	% de variación	Promedio de % de variación
3.2	3.19	99.91	99.96	0.09	0.04
3.2	3.19	99.91		0.09	
3.2	3.20	100.06		0.06	
6.4	6.49	101.48	100.90	1.48	0.90
6.4	6.43	100.54		0.54	
6.4	6.44	100.69		0.69	
9.6	9.59	99.91	99.85	0.09	0.15
9.6	9.58	99.75		0.25	
9.6	9.59	99.91		0.09	
12.8	12.79	99.95	100.01	0.06	0.01
12.8	12.79	99.94		0.06	
12.8	12.82	100.14		0.14	
16	16.07	100.41	100.40	0.41	0.40
16	16.06	100.38		0.38	
16	16.07	100.41		0.41	

3.5.1.2.3 Precisión

3.5.1.2.3.1 Repetibilidad

Se calculó el coeficiente de variación global a partir del promedio y desviación estándar de los porcentajes de recuperación de los datos de linealidad:

$$n=15$$

$$\sum r = 99.905303 + \dots + 100.410354 = 1503.37753$$

$$\sum r^2 = (99.905303)^2 + \dots + (100.410354)^2 = 150679.0865$$

$$\bar{r} = \frac{\sum r}{n} = \frac{1503.37753}{15} = 100.225168$$

$$DS = \sqrt{\frac{(n \sum r^2) - (\sum r)^2}{n(n-1)}} = \sqrt{\frac{(15(150679.0865)) - (1503.37753)^2}{15(15-1)}} = 0.4488$$

$$CV = \frac{DS}{\bar{r}} \times 100 = \frac{0.4488}{100.225168} \times 100 = 0.45$$

Donde:

n = Número de diluciones

r = Porcentaje de recuperación

\bar{r} = Media de los datos en r (% de recuperación)

DS = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación

La tabla 30 muestra el resumen de los resultados obtenidos para la exactitud y repetibilidad del método y los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.

Tabla 30

Resumen del análisis de exactitud y repetibilidad del método

Parámetro	Resultado	Criterios de aceptación	Criterio
Promedio del % de variación en cada punto	0.30%	$\leq 3\%$	Cumple
CV global del % de recobro	0.44%	$\leq 3\%$	Cumple

3.5.1.2.3.2 Reproducibilidad intralaboratorio

La tabla 31 muestra los resultados de las concentraciones recuperadas y los porcentajes de recuperación para los días uno y dos de análisis.

Tabla 31

Análisis de reproducibilidad

Día uno		
Concentración (µg/mL)	Concentración recuperada (µg/mL)	% de recuperación (<i>r</i>)
16	15.85	99.07
16	15.84	99.00
16	15.89	99.32
Día dos		
16	15.82	98.89
16	15.97	99.79
16	15.95	99.71

Se calcularon los siguientes datos estadísticos a partir de los valores anteriores

$$n=6$$

$$\sum r = 99.0714286 + \dots + 99.7142857 = 595.785714$$

$$\sum r^2 = (99.0714286)^2 + \dots + (99.7142857)^2 = 59160.8189$$

$$\bar{r} = \frac{\sum r}{n} = \frac{595.785714}{6} = 99.2976$$

$$DS = \sqrt{\frac{(n \sum r^2) - (\sum r)^2}{n(n-1)}} = \sqrt{\frac{(6(59160.8189)) - (595.785714)^2}{6(6-1)}} = 0.3784$$

$$CV = \frac{DS}{\bar{r}} \times 100 = \frac{0.3784}{99.2976} \times 100 = 0.38$$

Donde:

n = Número de diluciones

r = Porcentaje de recuperación

\bar{r} = Media de los datos en r (% de recuperación)

DS = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación global

3.5.1.2.4 Estabilidad

La tabla 32 muestra los resultados de las concentraciones recuperadas y los porcentajes de recuperación a las cero y 24 horas.

Tabla 32

Análisis de estabilidad

Cero horas		
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración recuperada ($\mu\text{g/mL}$)	% de recuperación (r)
16	17.58	109.89
16	17.55	109.71
16	16.95	105.96
24 horas		
16	16.97	106.07
16	16.91	105.68
16	16.82	105.14

Se calcularon los siguientes datos estadísticos a partir de los valores anteriores:

$$n=6$$

$$\sum r = 109.892857 + \dots + 105.142857 = 642.464286$$

$$\sum r^2 = (109.892857)^2 + \dots + (105.142857)^2 = 68816.2232$$

$$\bar{r} = \frac{\sum r}{n} = \frac{642.464286}{6} = 107.077381$$

$$DS = \sqrt{\frac{(n \sum r^2) - (\sum r)^2}{n(n-1)}} = \sqrt{\frac{(68816.2232) - (642.464286)^2}{6(6-1)}} = 2.13$$

$$CV = \frac{DS}{\bar{r}} \times 100 = \frac{2.13}{107.077381} \times 100 = 1.99$$

Donde:

n = Número de diluciones

r = porcentaje de recobro

\bar{r} = Media de los datos en r (% de recobro)

DS = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación global

La tabla 33 muestra el resumen de los resultados obtenidos para la reproducibilidad y estabilidad del método y los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.

Tabla 33

Resumen del análisis de reproducibilidad y estabilidad

Parámetro	Resultado	Criterios de aceptación	Criterio
CV global del % de recuperación (reproducibilidad)	0.38%	$\leq 3\%$	Cumple
CV global del % de recuperación (estabilidad)	1.99%	$\leq 3\%$	Cumple

3.5.1.2.5 Influencia del filtro

La tabla 34 muestra los resultados de la influencia del filtro en seis soluciones de concentración conocida y filtradas, así como los porcentajes de recuperación en cada punto.

Tabla 34

Análisis de la influencia del filtro

Concentración (µg/mL)	Recuperado (µg/mL)	% recuperado	\bar{x} del % recuperado	Diferencia con el 100 %	\bar{x} de las diferencias
	Solución filtrada				
9.6	9.43	98.27	99.08	1.73	1.02
9.6	9.46	98.57		1.43	
9.6	9.51	99.05		0.95	
9.6	9.43	98.27		1.73	
9.6	9.61	100.12		0.12	
9.6	9.62	100.18		0.18	
\bar{x} = Promedio					

3.5.1.2.6 Selectividad

La figura 20 muestra los espectros de absorción UV-Vis a 318 nm de la solución de referencia y la solución de la muestra problema.

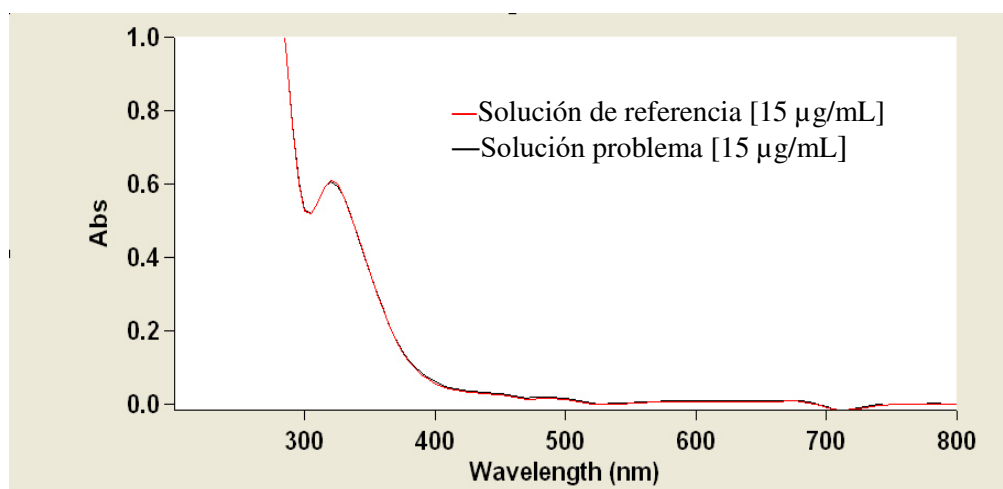


Figura 20. Espectros de absorción de la solución problema y de referencia.

3.5.1.2.7 Resumen de la validación del método

La tabla 35 muestra el resumen de los resultados obtenidos en todos los parámetros de validación del sistema y método analítico, así como los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.

Tabla 35

Resumen de los resultados de validación

Parámetro	Parámetro	Resultado	Criterios de aceptación	Criterio
Validación del sistema				
Linealidad	Coeficiente de regresión (r^2)	0.9995	≥ 0.99	Cumple
	Error relativo debido a la regresión ($S_{y/x}$)	0.40%	$\leq 2\%$	Cumple
	CV (%)	1.22%	$\leq 2\%$	Cumple
Precisión	CV del factor de respuesta (%)	1.16%	$\leq 2\%$	Cumple
Validación del método				
Linealidad	Coeficiente de regresión (r^2)	0.9999	≥ 0.99	Cumple
	Error relativo debido a la regresión ($S_{y/x}$)	0.0063%	$\leq 3\%$	Cumple
Exactitud	Promedio del % de variación en cada punto	0.30%	$\leq 3\%$	Cumple
Repetibilidad	CV global del % de recobro	0.44%	$\leq 3\%$	Cumple
Reproducibilidad	CV global del % de recobro	0.38%	$\leq 3\%$	Cumple
Estabilidad	CV global del % de recobro	1.99%	$\leq 3\%$	Cumple
Selectividad	No se presentan interferencias		Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.	Cumple
Influencia del filtro	Promedio del % de variación en cada punto	1.02%	$\leq 2\%$	Cumple

La validación fue realizada con éxito por lo que se procedió a utilizar dichos métodos para la cuantificación de IND.

3.6 Resultados de la prueba de perfil de disolución

Se realizaron perfiles de disolución de todas las formulaciones, se hizo una primera prueba para determinar la utilización de recubrimiento entérico. En la figura 21 se observan los perfiles de liberación de las formulaciones F1 al F6 sin recubrimiento entérico, todas resisten la primera etapa de la prueba presentando una liberación menor a 5%, en la segunda etapa de la prueba las formulaciones F1, F2 y F3 presentaron una liberación del 100% a la 1, 2 y 3 horas de manera correspondiente. La formulación F4 logró prolongar la liberación hasta la tercera etapa, alcanzando el 100% en la primera hora; en cambio, las formulaciones F5 y F6 lograron prolongar la liberación más allá de la tercera etapa por más de 5 horas a pH 7.4, para un total de 10 horas de análisis en las diversas etapas, alcanzando una liberación del 87.91% y 47.52%, respectivamente.

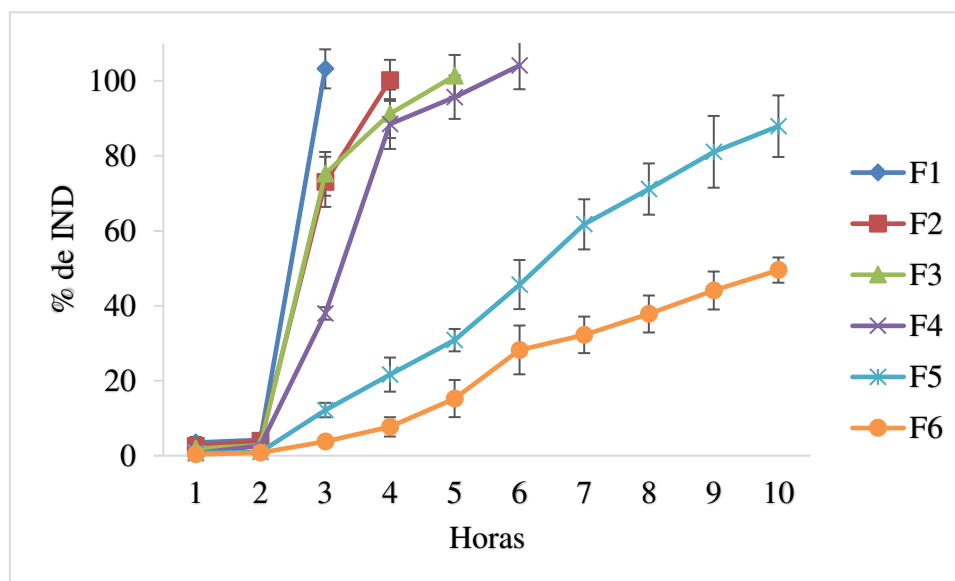


Figura 21. Perfil de disolución de las formulaciones F1 a la F6

En la figura 22 se observan los perfiles de liberación de las formulaciones F7 y F8, las dos formulaciones tienen la característica de resistir la primera etapa de la prueba, alcanzando una liberación menor al 2.6%, en cambio en la segunda etapa presentan una liberación rápida a la primera hora de la prueba con una liberación de 35.82% para F7 y 55.83% para F8, a partir de ese punto se mantiene una liberación constante hasta cinco horas después de la tercera etapa, logrando liberar 72.34% para la formulación F7 y 79.98% para F8.

Todas las formulaciones resisten el medio ácido: obtienen una liberación menor a 5%; sin embargo, en la segunda etapa la mayoría de las formulaciones presentan una liberación alta del PA e incluso del 100%, por el contrario, las formulaciones F5, F6 y F7 son las que liberan en mayor porcentaje el PA en el colon: en un 65-70%, tomando en cuenta estos resultados se procedió a aplicar el recubrimiento entérico en todas las formulaciones.

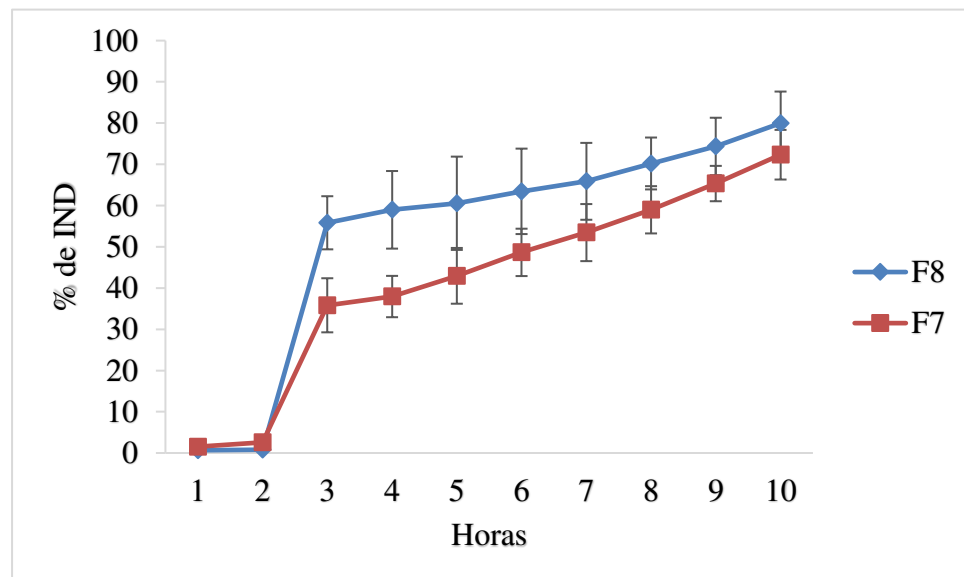


Figura 22. Perfil de disolución de las formulaciones F7 y F8

Para el análisis de las formulaciones con recubrimiento entérico, se decidió agregar la letra R en la denominación para distinguirla de las formulaciones que no tiene recubrimiento entérico, con la intención de realizar un análisis más claro al momento de compararlas. En la figura 23 se muestran los resultados de los perfiles de liberación de las formulaciones F1R a F6R, en ella se observa que el recubrimiento entérico aplicado les da la propiedad de retardar el inicio de la liberación del PA hasta la hora 5 de la prueba, correspondiente al inicio de la tercera etapa. Con ello se confirma la capacidad teórica que presenta el Eudragit® S100 de reaccionar a un pH mayor a 7.0, que se alcanza en la tercera etapa de la prueba (pH de 7.4).

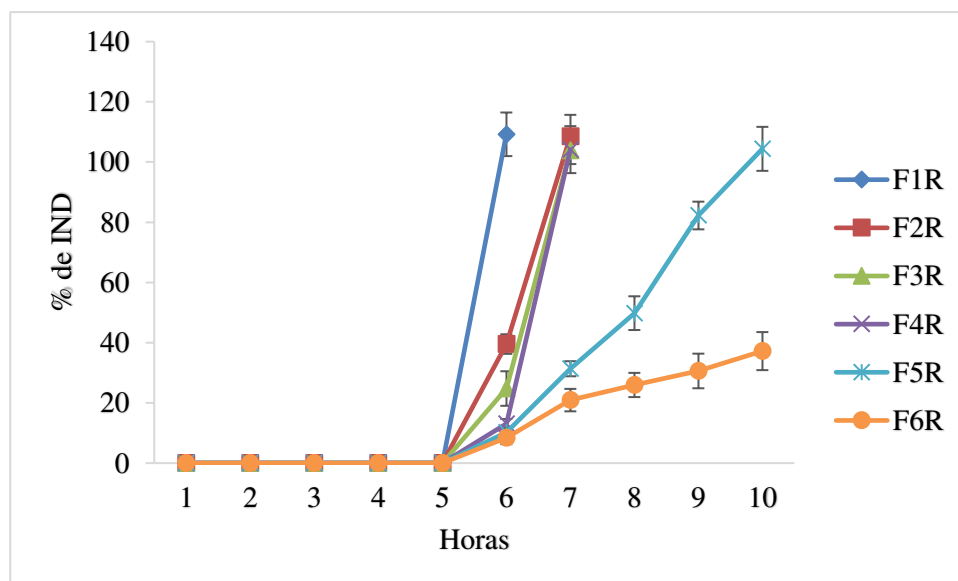


Figura 23. Perfil de disolución de las formulaciones F1R a la F6R.

En la tercera etapa de la prueba la formulación F1R libera el 100% del PA inmediatamente en la primera hora, las formulaciones F2R, F3R y F4R liberan el 100% del PA a la segunda hora a pH de 7.4; en cambio la formulación F5 prolonga la liberación

por 5 horas a este pH , logrando un total de 10 horas en toda la prueba para llegar al 100% de liberación del PA, situación contraria que presenta la formulación F6 que alcanza una liberación del 37.21% en el mismo tiempo.

En la figura 24 se presenta el perfil de liberación de las formulaciones F7R y F8R, las dos formulaciones retardan el inicio de la liberación hasta la tercera etapa, debido al recubrimiento entérico, a partir de ese momento la liberación se mantiene constante y prolongada alcanzando 23.71% para la formulación F7R y 27.8% para la F8 en 10 horas de la prueba.

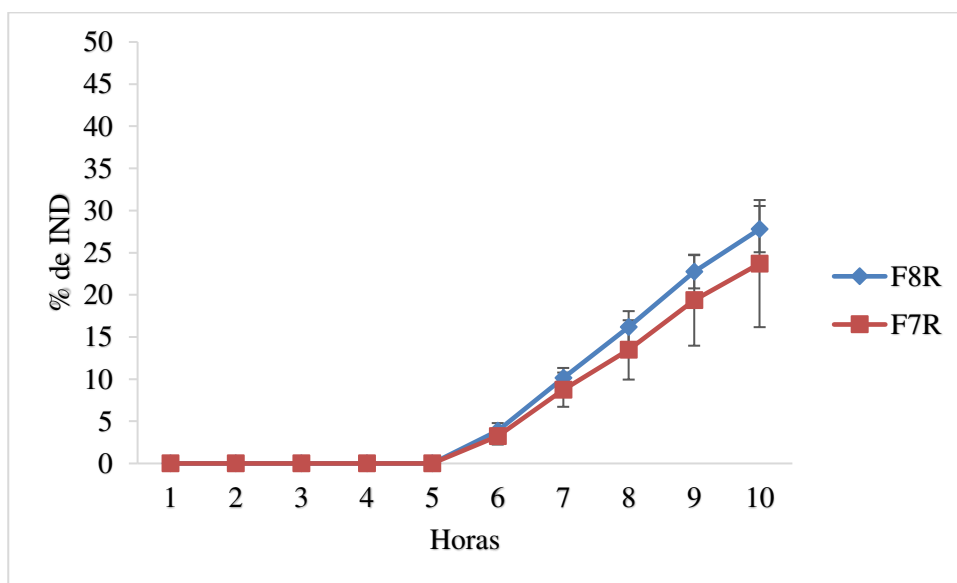


Figura 24. Perfil de disolución de las formulaciones F7R y F8R

En la figura 25 se presenta una comparación de las formulaciones F1 a F4 con y sin recubrimiento entérico, en la cual se puede observar la ventaja de utilizar el recubrimiento entérico para retardar la liberación hasta la tercera etapa, alcanzando una liberación del 100% en la primera hora para la formulación F1R y en la segunda hora para las demás

formulaciones. Si se compara de manera particular la formulación F4 a partir de la segunda etapa, prolonga la liberación hasta la primera hora de la tercera etapa alcanzando una prolongación de la liberación de cuatro horas; en cambio, la formulación con recubrimiento entérico F4R, al inicio de su liberación en la tercera etapa, prolonga la liberación dos horas menos; a pesar de no prolongar la liberación por más tiempo, el recubrimiento entérico permite que el porcentaje de liberación sea del 100% en la tercera etapa, esto es importante ya que dicha etapa representa la simulación del colon, consiguiendo así una liberación colon dirigida, situación contraria para las formulaciones que no cuentan con el recubrimiento.

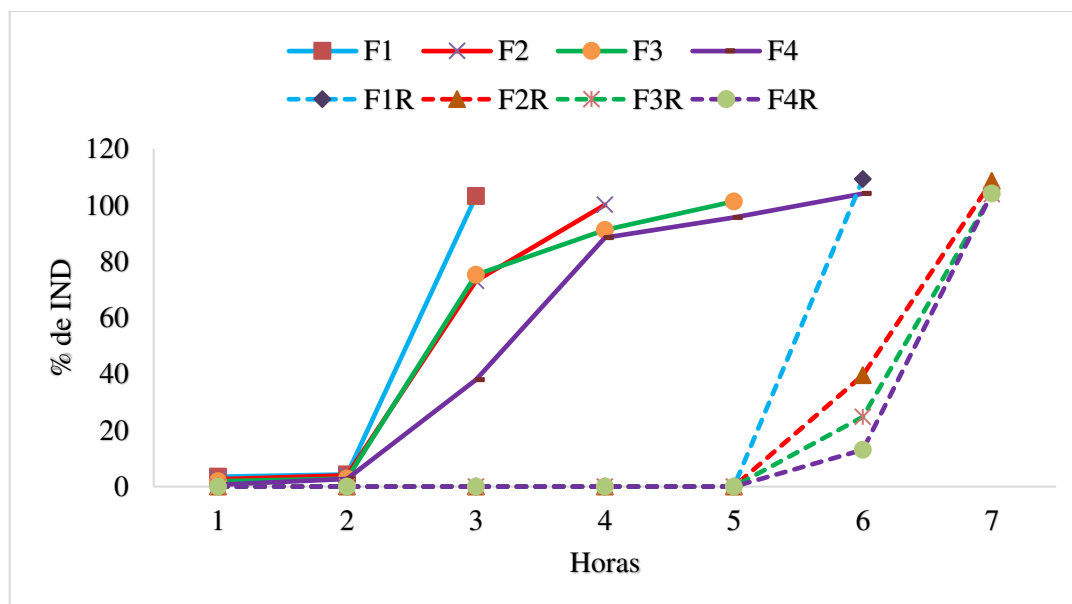


Figura 25. Comparación de los perfiles de disolución de F1-F4 y F1R-F4R

En la figura 26 se comparan las formulaciones F5 y F6 con y sin recubrimiento entérico, se puede observar que la formulación F6 y F6R tienen el mismo comportamiento de liberación, constante y prolongada una vez que inician, manteniéndose de manera paralela

en el transcurso del tiempo, los dos logran liberar el PA por más de 10 horas. Por el contrario, las formulaciones F5 y F5R se cruzan en un punto en la hora 9, lo cual se observa que es debido a que la formulación F5R tiene una liberación prolongada, pero por menos tiempo, logrando liberar el 100% del PA en las 10 horas de la prueba, situación contraria a la F5 que prolonga la liberación por más tiempo.

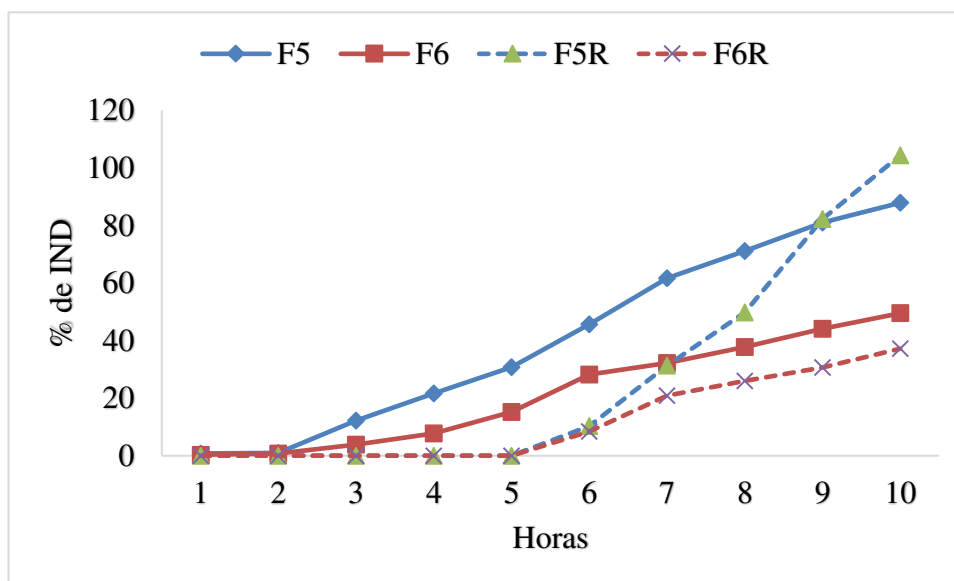


Figura 26. Comparación de los perfiles de disolución de F5-F6 y F5R-F6R

La figura 27 presenta una comparación de los perfiles de disolución de las formulaciones F7 y F8 con y sin recubrimiento entérico, en la que se puede observar que las formulaciones sin recubrimiento, en la segunda etapa presentan una liberación rápida alcanzando incluso hasta el 55.83% en la F8, por el contrario, las formulaciones con recubrimiento al iniciar la liberación en la tercera etapa no tienen el mismo comportamiento ya que se observa una liberación prolongada y constante en el tiempo.

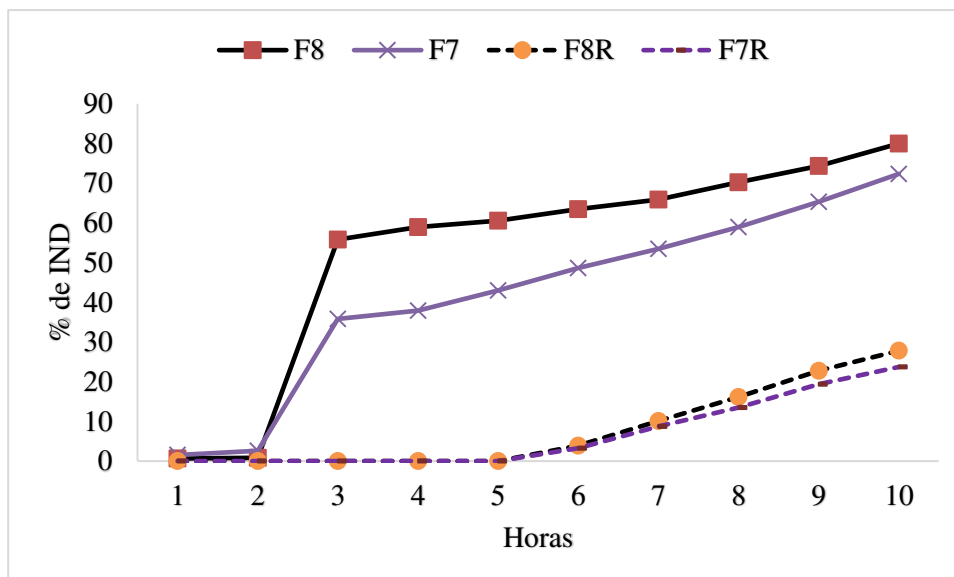


Figura 27. Comparación de los perfiles de disolución de F7-F8 y F7R-F8R

En la figura 28 se puede observar un análisis de 24 horas de las dos formulaciones que prolongaron por más tiempo la liberación del PA, donde la formulación F6R se prolongó hasta 19 horas de la prueba para alcanzar la liberación del 100%, en cambio la formulación F7R alcanzo una liberación de 80.72% hasta las 24 horas.

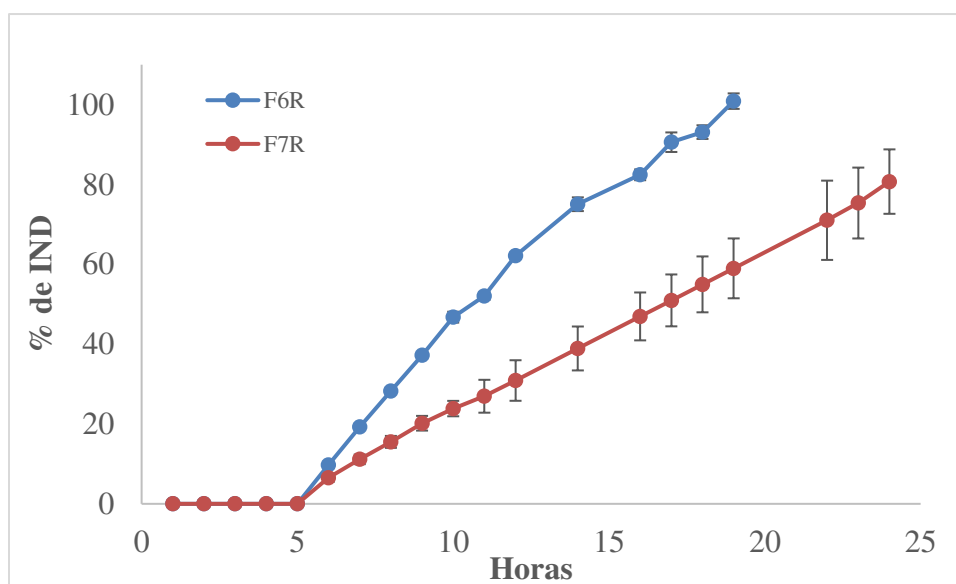


Figura 28. Comparación de los perfiles de disolución de F6R y F7R

CAPÍTULO 4

4.0 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Análisis de materia prima

Para el desarrollo de las formas farmacéuticas, los excipientes juegan un papel importante, sirven como vehículo para proteger el PA del medio, darle mayor estabilidad, mejorar la compresión, entre otras funciones, por lo tanto, elegir los excipientes adecuados es de vital importancia ya que en ocasiones la elección inadecuada del mismo puede generar incompatibilidad entre fármaco-excipiente lo que conlleva incluso a la inactivación del principio activo (Moshiur, *et al.*, 2017). En el análisis de identidad realizado se observaron los picos característicos de cada excipiente de manera individual y del PA por medio de espectrometría infrarroja, para identificar posibles interacciones en la mezcla de todos los componentes en la formulación F5. Bharate y cols en el 2010, mencionan que el estearato de magnesio es uno de los excipientes que puede ocasionar alguna interacción con la IND dependiendo de la concentración en la que se encuentre, al utilizar una concentración del 1% en la formulación en el análisis no se observó ninguna interacción, mostrándose el pico característico del PA sin modificación alguna (Taylor y Zografi, *et al.*, 1997 y Chen, *et al.*, 2005).

4.2 Formulación

Para conocer los excipientes adecuados a utilizar en la formulación fue necesario una búsqueda bibliográfica, donde distintos autores han trabajado con los excipientes seleccionados. Einssens y cols., en 2002, realizaron un estudio de compactabilidad de la inulina de achicoria con alto y bajo grado de polimerización, concluyendo que la utilización de inulina amorfa ya sea con un grado de polimerización alto o bajo, presenta buenas propiedades de compresión; sin embargo, al agregar estearato de magnesio en un 0.5% mejora el proceso de compactación, disminuye la friabilidad y aumenta el tiempo de desintegración, puntos importantes que se tomaron en cuenta para la realización de las formulaciones de este proyecto. Elkhodairy y cols., en el 2013, utilizaron (como sistema matricial) la goma guar y celulosa microcristalina e IND como PA. Kaur y cols., en el 2014, utilizaron almidón, talco y estearato de magnesio en su formulación constituida de goma guar como sistema matricial e IND como PA. Por otro lado, Afifi y cols., en el 2015, utilizaron estearato de magnesio y talco en su formulación matricial constituida de pectina como sistema matricial e IND como PA. El HPMC es un polímero ampliamente utilizado como sistema matricial para formulaciones de liberación prolongada, por lo que se decidió complementar la formulación con este excipiente para mejorar el sistema matricial del comprimido.

La inulina utilizada es obtenida del agave de maguey, planta endémica de México, producida y procesada en la ciudad de Guadalajara, este es un punto importante ya que su utilización como excipiente matricial permitirá ampliar el comercio de los productores de agave en la industria farmacéutica en un futuro. Tomando en cuenta que no se han

realizado muchos estudios utilizando inulina como excipiente en las formulaciones farmacéuticas, se procedió a realizar un análisis de fluidez del mismo para determinar su comportamiento al momento de la compresión. Cabe mencionar que la fluidez que presentó la inulina fue “excelente”, la cual se fue reduciendo a “bueno” conforme se agregó el principio activo y los demás excipientes. Las formulaciones con un resultado “bueno” permitieron llevar a cabo el método de compresión directa ya que es económico y rápido. Para las formulaciones con un comportamiento “aceptable” se realizaron pruebas utilizando la compresión directa considerando que la presencia de la goma guar en estas formulaciones puede restar a las propiedades de compresión y se obtuvieron tabletas no adecuadas que presentaron laminación y fisuras, por lo que se procedió a realizar la granulación húmeda en estas formulaciones F7 y F8. Este proceso concordó con lo reportado por Elkhodairy, *et al.*, 2013 y Kaur, *et al.*, 2014, que utilizaron la granulación húmeda.

4.3 Pruebas farmacotécnicas

En la compresión directa es importante tomar en cuenta el tamaño de partícula, el tiempo de mezclado de los excipientes y la adición de los mismos. Para la obtención de las tabletas de 500 mg se ajustó el espesor de manera manual en la tableteadora, este ajuste puede tener pequeñas variaciones de formulación a formulación ya que no es automático ni programable; por ende, en el análisis de uniformidad de peso se presentan pequeñas variaciones entre las formulaciones. Para ajustar el tamaño de partícula se tamizaron todos los polvos utilizados, pero esto no es indicativo de que sean del mismo tamaño, esto repercutió en las tabletas individuales, presentando variaciones en cada una de ellas, estas

variaciones son aceptables en las tabletas obtenidas ya que cumplieron con el criterio de aceptación como indican las pruebas realizadas de uniformidad de peso, resultados similares al obtenidos por Kaur, *et al.*, 2014. Utilizando goma guar y pectina en su formulación.

Las tabletas obtenidas presentaron una forma y color característico, las constituidas por inulina y HPMC presentaron un color blanco brillante con superficie lisa, características que cambiaron al sustituir el HPMC por goma guar, las tabletas presentaron un color café claro, debido al color del polvo de la goma guar, manteniéndose lisas y brillantes.

La inulina es un polisacárido con un comportamiento friable, por lo que provoca un incremento en el porcentaje de friabilidad conforme aumenta su contenido en las formulaciones, por ello se obtienen durezas altas con el objetivo de contrarrestar este fenómeno y obtener un porcentaje $<1\%$ en la pérdida de peso cumpliendo así el criterio de aceptación para esta prueba. Eissens y cols., en el 2002, obtuvieron una friabilidad de 0.7% en tabletas de inulina de achicoria de 500 mg, utilizando 0.5% de estearato de magnesio como lubricante, resultado mayor al obtenido en este trabajo, pero dentro del criterio de aceptación, esto se atribuye a la buena fluidez de la inulina, así como a su bajo grado de polimerización en comparación con la inulina de achicoria utilizada por Eissens, esto lo cataloga como un material adecuado para la obtención de tabletas por compresión directa por su alta capacidad de unión, lo que coincide con nuestros resultados. La adición de otros excipientes como lubricantes y deslizantes permitieron disminuir la friabilidad en el caso de las tabletas elaboradas en este trabajo.

En la uniformidad de dosis, se observa un comportamiento relacionado con las mezclas de los polímeros matriciales, la inulina se encuentra en mayor proporción en las formulaciones F1 a F4, estas presentaron una uniformidad de dosis del 98 al 100%, se

puede atribuir al método de cuantificación del PA, debido a que la inulina se disolvía mejor en el medio de disolución del proceso, en comparación con las formulaciones que contenían HPMC en mayor proporción, F5 y F6, las cuales presentaban una difícil disolución del PA que se encontraban secuestrado por las pequeñas esferas de gel que formaba el HPMC durante el proceso de disolución previo a la cuantificación, viéndose reflejado en una uniformidad de contenido del 94%, proceso similar ocurrió en las formaciones F7 y F8 que contenían mayor proporciones de goma guar, donde también se observó la formación de esferas de gel en la cuantificación del PA.

4.4 Recubrimiento entérico

Para el recubrimiento entérico fue necesario desarrollar una metodología adecuando las condiciones para obtener el recubrimiento con la dispersión acuosa para el Eudragit® S100, polímero utilizado comúnmente para dispersión orgánica, para ello se siguió la metodología descrita en el apartado 2.5.1.1-c donde también se menciona el equipo utilizado y las condiciones de operación establecidas para el proceso.

Las tabletas obtenidas después del recubrimiento fueron sometidas a un proceso de curado, el cual consistió en mantener las tabletas a 40 °C durante 24 horas para asegurar una mayor impregnación y consistencia de la película para prevenir grietas o poros muy grandes por donde podrían difundir fluidos no deseados y con ello garantizar así su funcionalidad, con este proceso se obtuvo un recubrimiento satisfactorio, resultados similares a los obtenidos por Skalkys y Petereit, 2008.

Los resultados obtenidos después del proceso arrojan una zona de recubrimiento de 15 a 19 mg/cm² por comprimido (Tabla 21). Esto se relaciona con el grosor de la película de

Eudragit® S100, permitiendo con ello retardar la liberación del principio activo hasta entrar en contacto con un pH de 7.4, situación que se presenta al llegar al colon, resultados similares al obtenido por Skalkys y Petereit, 2008 al utilizar Eudragit S100 por un método acuoso a la misma concentración que el utilizado en este trabajo, sin embargo las tabletas presentaron un ganancia en peso del 9%, valor mucho menor al compararlo con el 20% que se obtuvo en este trabajo; esto es debido al tamaño de muestra utilizado para el proceso de recubrimiento entérico, pudiendo utilizar más cantidad de muestra para reducir el porcentaje de peso por tableta, es necesario considerar que se puede optimizar el proceso para obtener un mayor rendimiento y hacer el proceso más económico utilizando una menor cantidad de película.

4.5 Perfiles de disolución

La formulación F1 (figura 23), constituida solamente de inulina como polímero formador de matriz, presentó una desintegración en la primera etapa de la prueba, debido a la nula capacidad de formación de gel atribuido posiblemente al grado de polimerización de la inulina, ya que las inulinas con un grado de polimerización >10 participan en la estructura del gel y las pequeñas permanecen disueltas (Sosa y Delgado, 2016). Sin embargo, las partículas generadas por la desintegración mantenían protegido el PA hasta entrar en contacto con la segunda etapa de la prueba donde se disolvieron y liberaron el 100% del PA en la primera hora de la segunda etapa. En los resultados de la prueba podemos observar que conforme disminuye la presencia de inulina en la formulación y aumenta la de HPMC, se va extendiendo el tiempo de liberación. Esto es debido a la capacidad de formación de gel del HPMC lo que produce una barrera que evita la

penetración acelerada de agua y así controlar la liberación del PA. (Siepmann y Peppas, 2012; Conceicao, *et al.*, 2014). Es por ello que en la formulación F6 (figura 23) constituida solamente de HPMC la formación de gel es más estable y sólida lo que permite la liberación más prolongada de todas las formulaciones realizadas.

Las formulaciones F7 y F8 (figura 24), de igual manera que las anteriores formulaciones, resistieron el medio ácido de la primera etapa de la prueba, pero presentaron una desintegración parcial, esto es atribuible a la presencia de la inulina, las partículas ocasionadas por la desintegración se mantuvieron sin disolverse protegiendo el PA, además el resto de la tableta no desintegrada inició con el proceso de formación de gel sin llegar a ser estable, esto es debido a la goma guar, ya que la formación de gel que presenta es influenciada por el pH, presentando una formación de gel poco estable en $\text{pH} < 4$ debido a la hidratación lenta que presenta; sin embargo, en $\text{pH} > 4$ la hidratación es más rápida por lo que se consigue un gel más estable (Deepak, *et al.*, 2014). Es por ello que, en la segunda etapa de la prueba, las partículas producidas por la desintegración parcial se disuelven y se observa una liberación rápida del PA; sin embargo, el resto de la tableta consigue la formación de gel más estable logrando a partir de ese momento prolongar la liberación del PA en mayor medida en la formulación F7 ya que contiene mayor proporción de goma guar, en comparación de la formulación F8.

De las formulaciones sin recubrimiento entérico solamente F5, F6 y F7 lograron liberar 65-70% del PA en la tercera etapa de la prueba, siendo esta la representativa del colon, en comparación con Kaurs y cols en el 2014, que lograron liberar hasta un 80% del PA utilizando pectina/goma guar (1:1).

Las formulaciones con recubrimiento entérico (F1R-F8R) retardaron la liberación hasta la tercera etapa ($\text{pH} 7.4$), este resultado fue el esperado ya que la teoría indica que el

Eudragit® S100, polímero utilizado para recubrimiento entérico, está constituido por una combinación de metilmetacrilatos con ácido metacrílico (70:30); esto le proporciona la característica de ser soluble en medio alcalino por formación de sales de sus grupos carboxilos que forman interacciones ión-dipolo con el agua (Skalsky y Petereit, 2008).

En la comparación de las formulaciones con y sin recubrimiento entérico (figura 25) se observa que la formulación F4R presenta una liberación dos horas menos prolongada que la F4, esto es debido a que en la segunda etapa de la prueba la formulación F4R presenta una difusión del líquido al interior del núcleo, iniciando el proceso de desintegración y disolución de la inulina pero sin permitir la difusión del fármaco, lo que ocasiona el aumento de tamaño de la tableta, al entrar en contacto con la tercera etapa y retirarse el recubrimiento, el proceso de desintegración y disolución ya ha iniciado y es más rápido que las formulaciones que no cuentan con recubrimiento.

Este proceso de difusión del líquido al núcleo de la tableta en la segunda etapa impacta directamente en los resultados de las formulaciones F7R y F8R (figura 27), lo que se traduce en un cambio en el comportamiento de liberación del PA debido a que no se observa la liberación rápida que presentaron las formulaciones F7 y F8, ya que al estar protegidas por el recubrimiento entérico no sufren la desintegración parcial en la primera etapa de la prueba. Por el contrario, al permitir la difusión del líquido al núcleo en la segunda etapa de la prueba, se provoca una hidratación rápida de la goma guar al interior y permite una formación de gel estable, lo que logra prolongar la liberación de manera constante, una vez que el recubrimiento entérico se retira.

Todas las formulaciones con recubrimiento entérico presentaron una liberación del 0% en las primeras dos etapas de la prueba, resultados similares a los obtenidos por Celkan y cols. en el 2016 que utilizaron como recubrimiento entérico Kollicoat® MAE100P, y

goma guar como polímero matricial. Sin embargo, las formulaciones F6R y F8R alcanzaron una liberación del 37.21% y 27.8 % respectivamente a las diez horas de prueba resultado mayor en comparación con los resultados de Celkan y cols en 2016, al alcanzar una liberación del 22% en 10 horas y 82% en 24 horas utilizando goma guar al 60%; sin embargo, la formulación F7R presentó resultados similares al obtener una liberación del 23.71% a las 10 horas y 80.72% hasta las 24 horas de la prueba, utilizando 34% de goma guar y 20% de inulina.

CAPÍTULO 5

5.0 CONCLUSIONES

Se elaboraron tabletas matriciales de IND por compresión directa y granulación húmeda. Considerando los resultados de la evaluación de las mismas se determina que el ángulo de reposo debe ser utilizado como parámetro para determinar el método de compresión a utilizar; sin embargo, no nos asegura que realmente las tabletas obtenidas cumplan con los criterios de aceptación.

La inulina de agave, el HPMC y las mezclas entre ellas, con la utilización de estearato de magnesio, almidón, celulosa microcristalina y talco, se utilizaron para realizar comprimidos por el método de compresión directa cumpliendo con todos los criterios farmacotécnicos y farmacopéicos, además son compatibles en las concentraciones utilizadas en este trabajo, ya que no presentan interacciones con el PA.

Las formulaciones que contienen goma guar no presentan buenas propiedades físicas al obtenerlas por compresión directa y las obtenidas por granulación húmeda no cumplieron la prueba de friabilidad, por lo que se sugiere optimizar el proceso de granulación húmeda, cambiar las concentraciones de los excipientes, o eliminar alguno, para mejorar el flujo de la mezcla de polvos y obtener mejores resultados.

La inulina de *Agave* puede ser utilizada para la elaboración de comprimidos por compresión directa; sin embargo, presenta poca capacidad de formación de gel, por lo que no puede ser utilizado para formulaciones matriciales hidrofílicas como polímero principal.

La resistencia al medio ácido de la inulina le permite retardar la liberación del principio activo por dos horas (pH 1.2); sin embargo, se disuelve en el medio con pH de 6.8 permitiendo la liberación del 100% del fármaco por lo que no puede ser utilizado para sistemas colon dirigido, pero sí podría ser utilizado para sistemas de liberación en el intestino delgado.

La presencia de HPMC y/o goma guar en la formulación permite prolongar la liberación del fármaco de manera dependiente de la concentración de estos polímeros.

Las formulaciones recubiertas con Eudragit S100® con un núcleo constituido de inulina de *Agave* presentan una liberación dirigida a colon con liberación inmediata, por el contrario, la utilización de un núcleo constituido por una mezcla de HPMC y/o goma guar con inulina presenta una liberación dirigida a colon de forma prolongada.

Es necesario realizar más estudios para evaluar la modificación de la liberación de fármaco a partir de las formulaciones que contienen goma guar mediante la utilización de enzimas específicas de este polímero, para simular el efecto que presentarán las enzimas de las bacterias del colon y obtener resultados más acordes a la realidad.

Además, es factible desarrollar formulaciones a partir de goma guar y HPMC ya que presentan mejores resultados para un sistema colon dirigido.

El perfil de disolución *in vitro* nos da un panorama del comportamiento de liberación del PA en el TGI, pero tomando en cuenta las diferencias fisiológicas presentes en el TGI

de las personas es necesario realizar una evaluación del perfil de liberación del fármaco a partir de las formulaciones desarrolladas en modelos biológicos *in vivo*.

El método analítico utilizado para la cuantificación de indometacina fue correctamente validado, cumpliendo con los criterios de aceptación de la norma NOM-177-SSA1-2013 por lo que su utilización en este proyecto fue un éxito.

CAPÍTULO 6

6.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Seth, A., Jack, E. B. and Vivek, S. D. Colon-targeted oral drug delivery systems: designing trends and approaches. *AAPS PharmSciTech.* 16(4): 731-741. (2015).
2. Charman, S. A. and Charman, W. N. Oral modified-release delivery systems. In: Rathbone, M. J., Hadgraft, J., Roberts, M. S. Editors. *Modified-release drug delivery technology.* Ed. Marcel Dekker Inc. New York, pp. 1-4. (2003).
3. Pinto, J. F. Site-specific drug delivery systems with in the gastro-intestinal tract: from the mouth to the colon. *International Journal of Pharmaceutics.* 395: 44-52. (2010).
4. Hua, S., Marks, E., Schneider, J. J., Keely, S. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: selective targeting to diseased versus healthy tissue. *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine.* 11(5): 117-1132. (2015).
5. Qiu, Y. Rational design of oral modified-release drug delivery system. In: Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G. G. *Developing solid oral dosage forms. Pharmaceutical theory and practice.* Academic press. USA. (2009).
6. Banerjee, A., Qi, J., Gogoi, R., Wong, J. and Mitragotri, S. Role of nanoparticle size, shape and surface chemistry in oral drug delivery. *Journal of Controlled Release.* 238(28): 176-185. (2016).
7. Ding, X., Alani, A. W. y Robinson, J. R. Extended-release and targeted drug delivery systems. In: Troy D. Remington: *The science and practice of pharmacy.* 21st edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA. (2005).
8. Paredero, J. M. Nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada: revisión y relevancia. *Área de Farmacia del SESCAM.* (2008). Consultado en: <http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/doc>

[umentos/farmacia/ix_01_nuevasffdeliberacionmodificada.pdf>](#) (Último acceso: 26 de Mayo de 2016).

9. Wang, B., Hu, L. y Siahaan, T. Drug delivery principles and applications. 2ed. John wiley & sons, Inc. New Jersey. Pp 44-46. (2016).
10. Qureshi, A. M., Momin, M., Rthod, S., Dev, A. y Kute, C. Colon targeted drug delivery system: A review on current approaches. Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research. 1(4): 130-147. (2013).
11. Ruiz, E. N. Nuevo sistemas de liberación colónica. Facultad de farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. (2015). Consultado en: <<<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/NAVARRO%20RUIZ,%20EVA.pdf>>> (Ultimo acceso: 26 de mayo de 2016).
12. Sinha, V. R. y Kumria, R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. International Journal of Pharmaceutics. 224(1-2): 19-38. (2001).
13. Kumar, S. R. y Tiwari, A. Carbohydrate polymers: applications and recent advances in delivering drugs to the colon. Carbohydrate Polymer. 88(2): 399-416. (2012).
13. Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery. Marcel Dekker, Inc. Stockholm. Pp 13-17 (2002).
14. Qiu, L. Y. y Bae Y. H. Polymer architecture and drug delivery. Pharmaceutical Research. 23(1): 1-30. (2006).
15. Jain, A., Gupta, Y. y Jain, S. K. Perspectives of biodegradable natural polysaccharides for site-specific drug delivery to the colon. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences. 10(1): 86-128. (2007).
16. Hartzell, A. y Rose, D. J. Polysaccharides for colon-targeted drug delivery: Improved drug-release specificity and therapeutic benefits. Ulcerative Colitis-Treatments. Special Populations and the Future (INTECH). 1: 83-98. (2001). Disponible en: <<<http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/22858.pdf>>>.
17. Conceicao, A. A., Goulart De Lima, D. B. P., Esberard, M. B. N., Pessoa, A., Connerverti, A. y Da Silva, J. A. Inulin-type fructans: a review on different aspects of biochemical and pharmaceutical technology. Carbohydrate Polymer. 101(30): 368-378. (2014).
18. Chirido, F. G., Menéndez, A. M., Martín de Porela, M. L. P., Sosa, P., Toca, M. C., Trifone, L. y Vecchiarelli, C. Prebióticos en salud infantil. Archivos Argentinos de Pediatría. 109(1): 49-55. (2011).

19. Van de W, T., Boon, N., Possemiers, S., Jacobs, H. y Verstraete, W. Prebiotic effects of chicory inulin in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem. *FEMS Microbiol. Ecology*. 51(1): 143-153. (2004).
20. Pool-Zobel, B. L. y Sauel, J. Overview of experimental data on reduction of colorectal cancer risk by inulin-type fructans. *Journal Nutrition*. 137: 2580S-2584S. (2007).
21. Hartzell, A. L., Maldonado, G. M. X., Yang, J., Hutkins, R. W., Rose, D. J. In vitro digestion and fermentation of 5-formyl-aminosalicylate-inulin: a potential prodrug of 5-aminosalicylic acid. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*. 2(1): 8-14. (2013).
22. Siepmann, J. y Peppas, N. A. Modeling of drug release from delivery systems hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews* 64: 163-174. (2012).
23. Sathya, S. D. y Prabakaran, M. Guar gum oleate-graft-poly(methacrylic acid) hydrogel as a colon-specific controlled drug delivery carrier. *Carbohydrate polymers* 158(20): 51-57. (2017).
24. Skalsky, B. y Petereit, H. U. Chemistry and application properties of polymethacrylate systems. In: McGinity JW, Felton LA. *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. Informa Healthcare Usa, Inc: New York, pp. 237-240. (2008).
25. Laila, F. A., Asghar, L. F., Chetan, B. C., Sajeev, C. Colon specific delivery of indomethacin: effect of incorporating pH sensitive polymers in xanthan gum matrix bases. *AAPS Pharm SciTech*, 10(2): 418-429. (2009).
26. Katzung, B. G., Masters, S. B. y Trevor, A. J. *Farmacología básica y clínica*. McGraw Hill, 12ª ed. Pp. 40. (2012).
27. Smith, W. L., DeWitt, D. L. y Garaito, R. M. Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. *Annu. Rev. Biochem.* 69:145-82. (2000).
28. Fitzpatrick, F. A. Cyclooxygenase enzymes: Regulation and function. *Current Pharmaceutical Design*. 10: 577-588. (2004).
29. Burke, A., Smyth, E. y FitzGerald, G. A. Agentes analgésicos-antipiréticos; farmacoterapia de la gota. En: Brunton, L.L., editor. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11ªed. McGraw Hill Interamericana. Colombia. (2007).
30. Smyth, E. M. y FitzGerald, G. A. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, y related compounds. In: Katzung BG, editor. *Basic and clinical pharmacology*. 11ªed. McGraw Hill. (2009).

31. Limongelli, V., Bonomi, M., Marinellia, L., Gervasio, F. L., Cavalli, A., Novellino E., Parrinello, M. Molecular basis of cyclooxygenase enzymes (COXs) selective inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 107(12): 5411-5416. (2010).
32. Sostres, C., Gargallo, C. J., Arroyo, M. T., Lanas, A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best practice & research clinical gastroenterology*, 24(2): 121-132. (2010).
33. Nakajima, A., Inoue, E., Singh, E., Sato, E., Hoshi, D., Shidara, K., Hara, M., Momohara, S., Taniguchi, A., Kamatani, N., Yamanaka, H. Mortality and cause of death in japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheumatol*, 39: 360-367. (2010).
34. Curtis, J. R., Xie, F., Chen, L., Spettell, C., McMahan, R. M., Fernandez, J., Delzell, E. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis and Rheum*. 62(3): 346-351. (2011).
35. Tiwari, S. B. y Rajabi-Siahboomi, A. R. Extended-release oral drug delivery technologies: monolithic matrix systems. In: Jain, K.K., editor. *Drug delivery systems methods in molecular biology*. Springer 437. (2008).
36. Armstrong, N. A. Tablet manufacture by direct compression. In: Swarbrick, J., editor. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 3^a edition. Ed. Informa Healthcare USA, Inc. (2007).
37. Rudnic, E. M. y Schwartz, J. D. Oral solid dosage forms. In: Troy, D., editor. *Remington: the science and practice of pharmacy*. 21st edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA. (2005).
38. Niazi, S. K. *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: compressed solid products*. Ed. Informa Healthcare USA, Inc. (2009).
39. Osamura, T., Takeuchi, Y., Onodera, R., Kitamura, M., Takahashi, Y., Tahara, K., Takeuchi, H. Characterization of tableting properties measured with a multifunctional compaction instrument for several pharmaceutical excipients and actual tablet formulation. *International journal of pharmaceutics*, 510(1): 195-202. (2016).
40. USP 33 NF 28. The United States Pharmacopeia convention. (2011).
41. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 11^a edición. Secretaría de Salud México, D.F. (2014).
42. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y

procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Secretaría de Salud. México 2013.

43. Yang, L., Chu, J. S., Fix, J. A. Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. *International journal of pharmaceutics*. 235(1-2): 1-15. (2002).
44. Kotla, N. G., Gulati, M., Singh, S. K., Shivapooja, A. Facts, fallacies and future of dissolution testing of polysaccharide based colon-specific drug delivery. *Journal of controlled release*. 178(1): 55-62. (2014).
45. Pait, C. M., Lim, C. B., Lee, S. J., Park, I., Seomoon, G., Connor, A. L., Wilding, I. R. Pharmacoscintigraphic and pharmacokinetic evaluation of colon specific delivery system in healthy volunteers. *Proceedings of the International Symposium on Controlled Release Bioactives Materials*. 27. (2000).
46. Ahrabi, S. F., Madsen, G., Dyrstad, K., Sande, S. A., Graffner, C. Development of pectin matrix tablets for colonic delivery of model drug ropivacaine. *European journal of pharmaceutical sciences*. 10(1): 43-52. (2000).
47. Elkhodairy, K. A., Afifi, S. A. y El-Badry, M. Controlled release colon targeted drug delivery systems of non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 7(26): 1766-1780. (2013).
48. Kaur, S., Singh, K., Swami, G., Sharma, A. K. Preparation and evaluation of matrix tablets of indomethacin for colon specific delivery. *Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre*, 6(1): 30-36. (2014).
49. Godge, G. R. y Hiremath, S. H. Development and evaluation of colon targeted drug delivery system by using natural polysaccharides/polymers. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. 13(1): 105-113. (2014).
50. Lopez, M. D., Chazarra, S., Wun, H. C., Pruidze, N., Navarro, P. E., García, C. F., García, R. P. A., Rojas, M. F., Rodríguez, L. J. N. Cinnamate of inulin as a vehicle for delivery of colonic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 479(1): 96-102. (2015).
51. Taylor, L. S., y Zografi, G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharm Res*, 14(12): 1691-1698. (1997).
52. Chen, X., Grieser, U. J., Te, R. L., Pfeiffer, R. R., Morris, K. R., Sowell, J. G., By-

- rn, S. R. J. Analysis of the acid-base reaction between solid indomethacin and sodium bicarbonate using infrared spectroscopy, X-ray powder diffraction, and solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Pharmaceut. Biomed.* 38: 670-677. (2005).
53. Higuera, A. R. Evaluación del efecto prebiótico del aguamiel de maguey (*Agave salmiana*) en *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*. Tesis de maestría, Instituto politécnico nacional. México D.F. (2010).
 54. Velasquez, V. J. A. Obtención y caracterización de inulina entrecruzada como agente encapsulante de α -tocoferol. Tesis de licenciatura. Universidad de Chile. Santiago, Chile. (2011).
 55. Moshiur, R. S. M., Tushar, S., Zia U. M., Jakir, A. C. Evaluation of physical properties of selected excipients for direct compressible tablet. *Bangladesh Pharmaceutical Journal.* 20(1): 34-38. (2017).
 56. Bharate, S. S., Bharate, S. B., Bajaj, A. N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *J. Excipients and food chem.* 1:3. (2010).
 57. Eissens, A. C., Bolhuis, G. K., Hinrichs, W. L. J., Frijlink, H. W. Inulin as filler-binder for tablets prepared by direct compaction. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 15: 31-38. (2002).
 58. Afifi, S. A., Walaa, M. M. y Kadria, A. E. Optimization of a novel oral colon delivery system of indomethacin using full factorial desing. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 14(5): 761-768. (2015).
 59. Sosa, H. M. G. y Delgado, R. V. A. Propiedades funcionales y aplicaciones tecnológicas de fructanos. Ed. Ramírez Ortiz, M. E. Alimentos funcionales de hoy. Barcelona, España: OmniaScience. 97-116. (2016).
 60. Deepak, M., Sheweta, B. y Bhupendar, S. K. Guar gum: processing, properties and food applications-a review. *Journal of Food Science and Technology.* 51(3): 409-418. (2014).
 61. Celkan, A., Acarturk, F., Tugcu, F., Gokcora, N., Esen, A., Guner, L. A. Gamma scintigraphic studies on guar gum-based compressed coated tablets for colonic delivery of theophylline in healthy volunteers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 32(A): 31-37. (2016).

APENDICE A

Espectros IR de las formulaciones F1, F2, F3, F4, F6, F7 y F8.

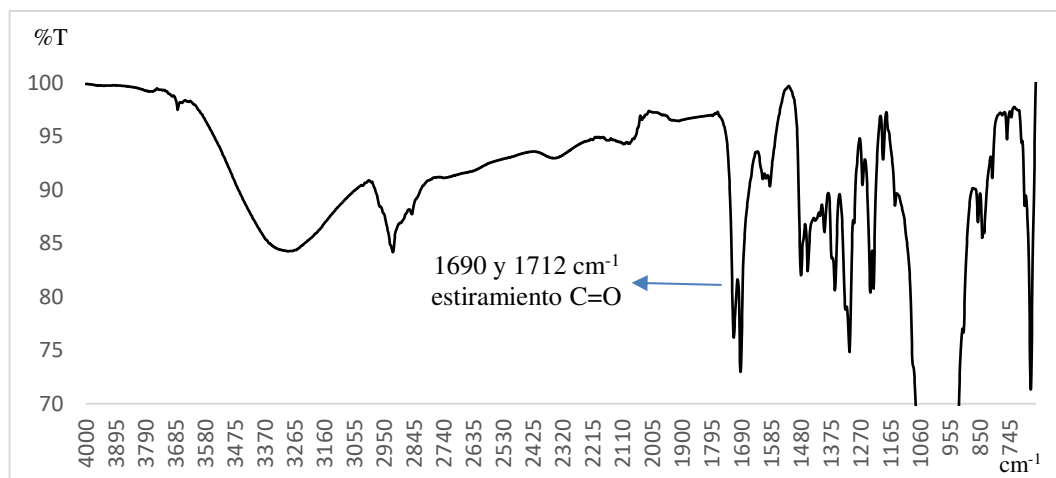


Figura 29. Espectro IR de la formulación F1

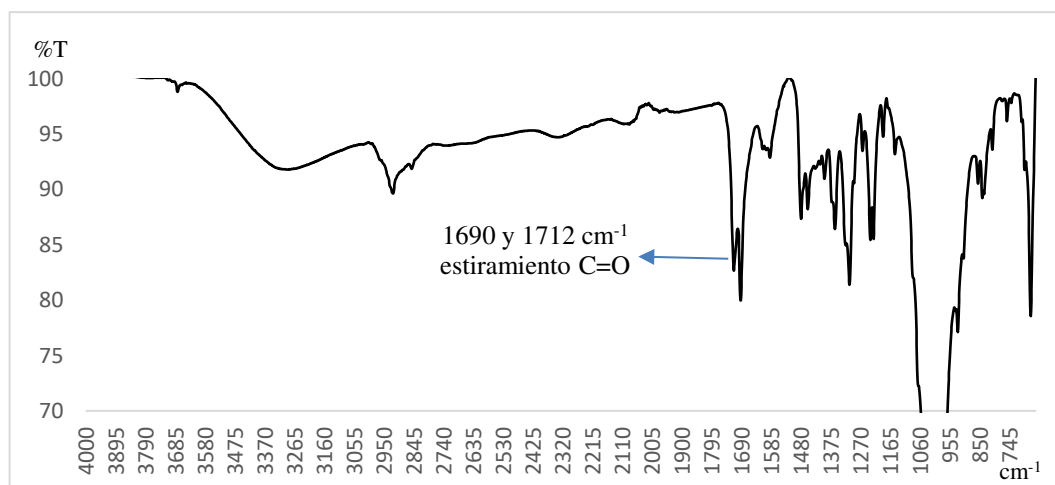


Figura 30. Espectro IR de la formulación F2

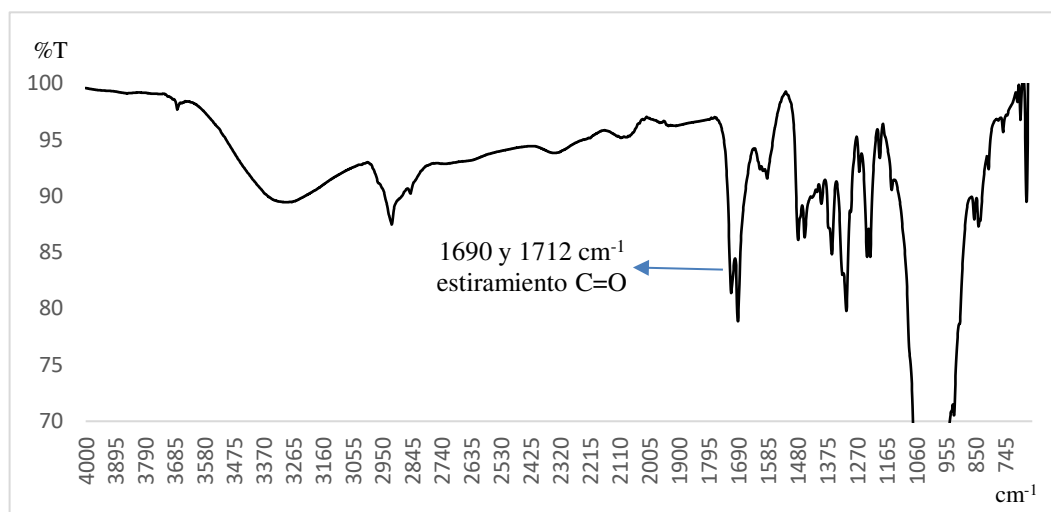


Figura 31. Espectro IR de la formulación F3

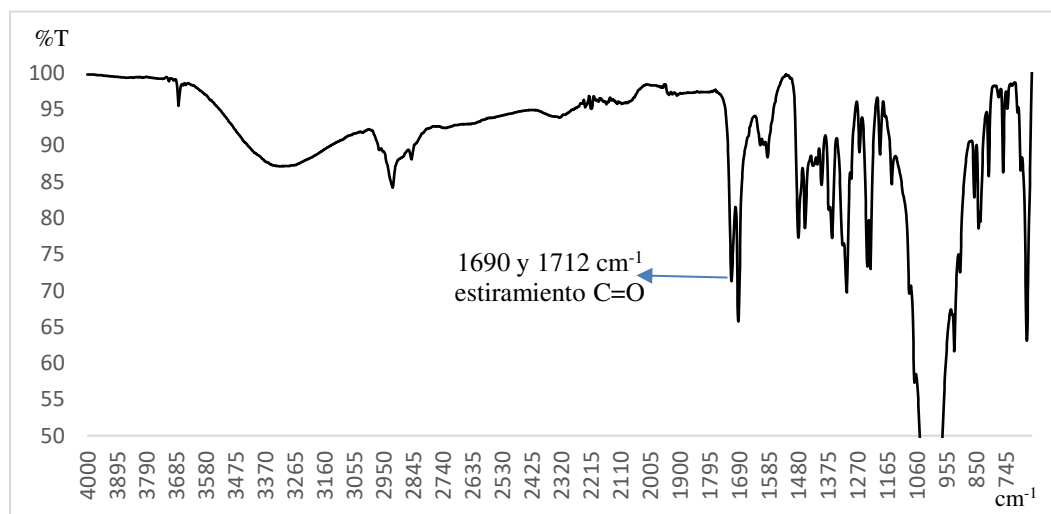


Figura 32. Espectro IR de la formulación F4

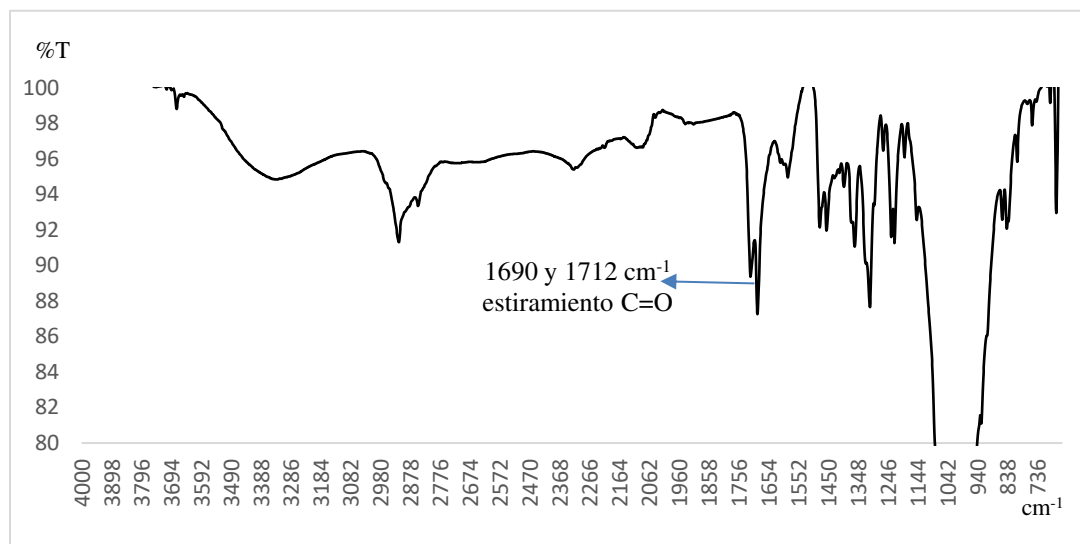


Figura 33. Espectro IR de la formulación F6

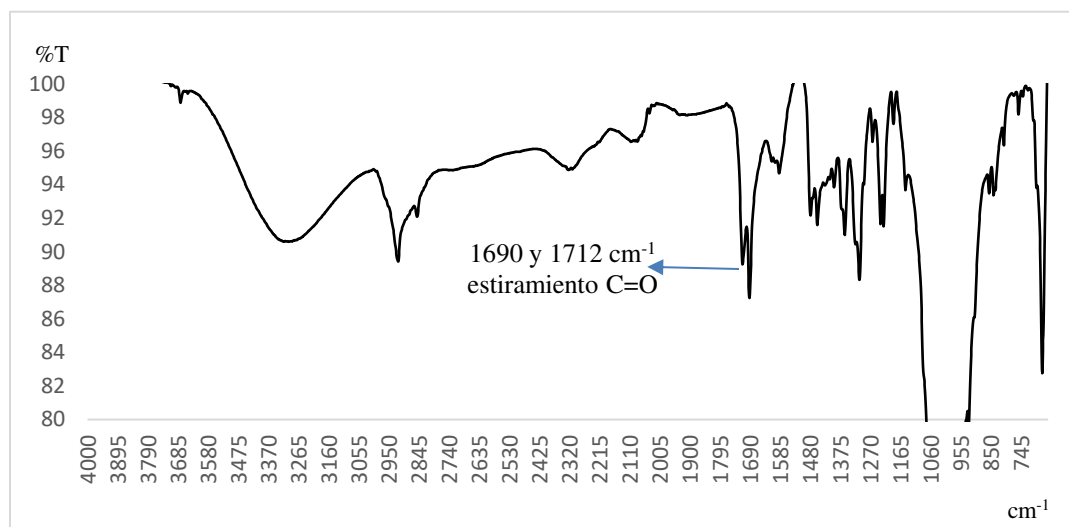


Figura 34. Espectro IR de la formulación F7

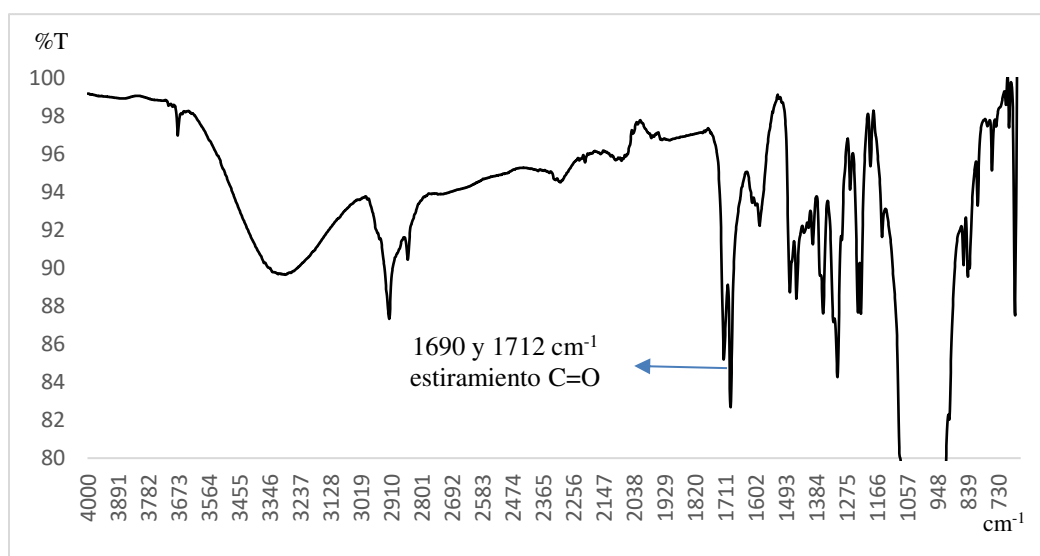


Figura 35. Espectro IR de la formulación F8

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Felipe Natarén Rodríguez

Candidato para obtener el Grado de
Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia

Tesis: DISEÑO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS DE INDOMETACINA SITIO
DIRIGIDAS A COLON MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE INULINA COMO
POLÍMERO FORMADOR DE MATRIZ

Campo de Estudio: Desarrollo de Tecnologías Aplicadas a la Biomedicina

Biografía: Nacido en Huamuchil, Oaxaca el 2 de abril de 1987, hijo de Feliciano Vásquez
Arellanes y Rosa Rodríguez Martínez.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Guerrero, grado obtenido Químico
Farmacéutico Biólogo en 2014.

Experiencia Profesional: Investigación en el Departamento de Biofarmacia de la Facultad
de Ciencias Químicas, UANL del 2015 al 2017. Químico Analista en el Laboratorio de
Calidad del Agua de ALS-Indequim en Monterrey, N. L. Practicante en el Laboratorio de
Análisis Clínico, en el IMSS de Iguala, Guerrero.